

Ein Beitrag zur
analytischen Chemie
einiger
Sulfonamide

Verkürzte Fassung der
Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel
von
MARIANNE DORIS HERZOG
Apothekerin
aus Niederwil (Kt. Thurgau)

1956

Buchdruckerei Inter Broquet + Oesch Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Ein Beitrag zur analytischen Chemie einiger Sulfonamide

Verkürzte Fassung der
Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel
von
MARIANNE DORIS HERZOG
Apothekerin
aus Niederwil (Kt. Thurgau)



1956

Buchdruckerei Inter Broquet + Oesch Basel

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel auf Antrag von Herrn Prof. Dr. *K. Leupin* und Frau P. D. Dr. *I. Tschudi-Steiner*.

Basel, den 12. Mai 1953.

Prof. Dr. *P. Huber*
Dekan

Fräulein Marianne Doris Herzog wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 12. Mai 1953 erlaubt, diese verkürzte Fassung ihrer am 12. Mai 1953 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

«Ein Beitrag zur analytischen Chemie einiger Sulfonamide» kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Basel, den 12. Mai 1953.

Prof. Dr. *P. Huber*
Dekan.

MEINEN LIEBEN ELTERN GEWIDMET

Die vorliegende Arbeit wurde 1949–1952 in der Pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel ausgeführt. Meinen verehrten Lehrern, Herrn Professor Dr. K. *Leupin* und Frau P. D. Dr. I. *Tschudi-Steiner*, möchte ich auch an dieser Stelle für ihre Beratung und wertvolle Unterstützung herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

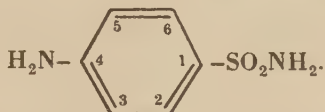
Einleitung	9
Allgemeiner Teil	11
Untersuchungsmaterial 1.	12
Schmelzpunkte 2.	12
Reaktionen mit chemisch nicht definiertem Endprodukt 3.	13
Tüpfelreaktion auf Zeitungspapier 3. 1.	13
Tüpfelreaktionen mit konzentrierten Säuren 3. 2.	14
Reaktionen zum Nachweis der spezifischen Gruppen 4.	14
Nachweis der Amidogruppe 4. 1.	14
Kupfersulfat-Fällungen 4. 1. 1.	14
Fällungen mit Kobaltnitrat 4. 1. 2.	16
Fällungen mit Nessler's Reagens 4. 1. 3.	16
Fällungen mit Goldchlorid 4. 1. 4.	17
Fällungen mit Platinchlorid 4. 1. 5.	17
Nachweis der Sulfogruppe 4. 2.	17
Nachweis des Benzolkernes 4. 3.	18
Bromierung 4. 3. 1.	18
Färbungen mit Salpetersäure 4. 3. 2.	19
Nachweis der Aminogruppe 4. 4.	19
Reaktion mit Aldehyden 4. 4. 1.	19
Reaktion mit Furfurol 4. 4. 1. 1.	19
Reaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd 4. 4. 1. 2.	20
Reaktion mit Formaldehyd 4. 4. 1. 3.	20
Reaktion mit Natriumpentacyanoaquoferriat 4. 4. 2.	21
Indophenol-Reaktion 4. 4. 3.	21
Reaktion mit Natriumhypobromit 4. 4. 4.	23
Diazotierung und Kupplung 4. 4. 5.	23
Kupplung mit β -Naphthol 4. 4. 5. 1.	23
Kupplung mit Thymol 4. 4. 5. 2.	23
Kupplung mit Diphenylamin 4. 4. 5. 3.	24
Kaliumjodid-Reaktion 4. 4. 6.	24
Nachweis der Substituenten am N_1 - und N_4 -Stickstoff 4. 5.	25
Nachweis des Acetylrestes des Sulfacetamids 4. 5. 1.	25
Nachweis des Guanidin-Restes des Sulfaguanidins 4. 5. 2.	25
Nachweis der Pyrimidin-Substituenten 4. 5. 3.	25
Thiobarbitursäure-Test 4. 5. 4.	25
Resorcin-Schwefelsäure-Test 4. 5. 5.	26
Vanillin-Reaktion 4. 5. 6.	26

Nachweis des Formaldehyd-Restes des Formaldehydsulfathiazol	
4. 5. 7.	27
Nachweis der Phtalyl- und Succinyl-Reste des Phtalylsulfathiazols,	
Succinylsulfanilamids und Succinylsulfathiazols 4. 5. 8.	27
Unspezifische Fällungsreaktionen 5.	27
Pikrinsäure-Fällungen 5. 1.	27
Pikrolonsäure-Fällungen 5. 2.	28
Styphninsäure-Fällungen 5. 3.	28
Silikowolframsäure-Fällungen 5. 4.	29
Reaktion mit Kaliumferricyanid 5. 5.	29
Spezieller Teil	30
Reagenzien	30
Schmelzpunkte	31
Tüpfelreaktion auf der Tüpfelplatte	32
Kupfersulfat-Fällungen	33
Fällungen mit Kupfer-Pyridin-Regens	34
Fällungen mit Goldchlorid	35
Fällungen mit Platinchlorid.	35
Nachweis der Sulfogruppe	36
Färbungen mit Salpetersäure	36
Reaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd	37
Reaktion mit Natriumpentacyanoaquoferriat	38
Indophenol-Reaktion	38
Diazotierung und Kupplung mit Diphenylamin	38
Kaliumjodid-Reaktion	41
Nachweis des Guanidin-Restes des Sulfaguanidins	41
Thioarbitursäure-Test	41
Resorcin-Schwefelsäure-Test	42
Nachweis des Formaldehyds des Formaldehydsulfathiazols	42
Nachweis der Phtalyl- und Succinylreste	43
Pikrinsäure-Fällungen	43
Pikrolonsäure-Fällungen	44
Styphninsäure-Fällungen	44
Silikowolframsäure-Fällungen	45
Reaktion mit Kaliumferricyanid.	45
Zusammenfassung	46
Curriculum Vitae	48

EINLEITUNG

Die Sulfonamide wurden 1935 als neue Arzneigruppe in die Medizin eingeführt. Das erste dieser neuen Chemotherapeutika war das Prontosil (Sulfanilamido-Chrysoidin)¹. Die Forschungen hatten ergeben, dass der chemotherapeutisch wirksame Bestandteil dieses neuen Medikamentes, das nur in vivo, nicht aber in vitro wirkt, die Sulfanilamid-Komponente ist. Von dieser Erkenntnis ausgehend wurden nun neue Derivate des Sulfanilamids synthetisiert und klinisch geprüft.

Der Grundkörper der Sulfonamide ist das Sulfanilamid:



An diesem Grundkörper ergeben sich verschiedene Substitutionsmöglichkeiten:

1. Substitution am Benzolkern
2. Substitution am Amidostickstoff N_1
3. Substitution am Aminostickstoff N_4 , sowie deren Kombinationen.

(Nach der von *Northey*² vorgeschlagenen Nomenklatur wird der Amidostickstoff als N_1 , der Aminostickstoff als N_4 bezeichnet.)

Durch Substitution am Amidostickstoff erhält man die wirksamsten Derivate.

Die Wirksamkeit der Sulfonamide hängt sehr von ihrer chemischen Struktur ab. Durch *Nitti* und *Bovet*³ war festgestellt worden, dass die Para-Stellung der Aminogruppe im Sulfanilamid-Molekül für die Wirkung ausschlaggebend ist. Durch Ortho- oder Meta-Stellung der Aminogruppe wird die Wirksamkeit aufgehoben, durch Substitution am Benzolkern vermindert. N_1 -substituierte Derivate sind nur dann wirksam, wenn eines der beiden Wasserstoffatome frei ist, oder wenn einer der Substituenten leicht wieder abgespalten werden kann. Mit langen Kohlenwasserstoff-Ketten substituierte N_1 -Derivate zeigen Abnahme der Wirksamkeit, isocyclisch substituierte Sulfonamide sind im allgemeinen unwirksam. N_1 -heterocyclisch substituierte Derivate haben hingegen gute bakteriosta-

¹ *Domagk, G.*, Dtsch. med. Wschr. 61, 250 (1935).

² *Northey, E.*, Chem. Reviews, 27, 85 (1948).

³ *Nitti, F.* und *Bovet, D.*, C. r. soc. de biol., 202, 1221 (1936).

tische Eigenschaften. Der Hetero-Ring muss aber stets Stickstoff enthalten, der in o-Stellung zum Kohlenstoffatom, an das die Sulfonamidgruppe gebunden ist, stehen muss. Erfolgt die Substitution am Aminostickstoff, so wird das Derivat unwirksam, wenn die freie Aminogruppe im Organismus nicht zurückgebildet werden kann. Es darf aber, im Gegensatz zum N₁-Stickstoff, immer nur ein Wasserstoffatom substituiert werden.

Wichtig zum Verständnis des Wirkungsmechanismus der Sulfonamide ist die Theorie *Woods*⁴: Zwischen dem Sulfanilamid und der p-Aminobenzoessäure, die zahlreiche Mikroorganismen als Wuchsstoff benötigen, besteht ein Antagonismus. Das Sulfanilamid, dessen dipolartige Struktur derjenigen der p-Aminobenzoessäure sehr ähnlich ist, vermag diese aus dem Fermentsystem der Zelle zu verdrängen. Es tritt deshalb Wachstumshemmung auf. Daraus geht hervor, dass die Empfindlichkeit eines Mikroorganismus gegen Sulfonamide dann am grössten ist, wenn er die p-Aminobenzoessäure nicht selbst synthetisieren kann. Ähnliche Korrelationen wurden auch für andere für das Zellwachstum notwendige Aminocarbonsäuren und Vitamine gefunden, wo ebenfalls die entsprechende Sulfo-Verbindung als Antagonist auftritt⁵.

⁴ *Wood*, Brit. J. Exper. Path., 21, 74 (1940).

⁵ *Mc Ilwain*, Brit. J. Exper. Path. 21, 136 (1940).

ALLGEMEINER TEIL

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns die Aufgabe gestellt, einen Beitrag zur analytischen Chemie der medizinisch gebräuchlichsten Sulfonamide zu geben. Quantitative Bestimmungen haben wir nicht ausgearbeitet, da solche bereits von Engler⁶ ausführlich beschrieben worden sind.

Die von uns durchgeführten Nachweisreaktionen können wir in die folgenden Gruppen einteilen:

Reaktionen mit chemisch nicht definiertem Endprodukt:

- Tüpfelreaktion auf Zeitungspapier
- Tüpfelreaktionen mit konzentrierten Säuren auf der Tüpfelplatte.

Diese Reaktionen sind allgemein orientierender Art und als Gruppenreaktionen geeignet.

Reaktionen zum Nachweis der spezifischen Gruppen der Sulfonamide:

- Nachweis der Amidogruppe:
 - Fällungen mit Kupfersulfat
 - Fällungen mit Kobaltnitrat
 - Fällungen mit Nessler's Reagens
 - Fällungen mit Goldchlorid
 - Fällungen mit Platinchlorid
- Nachweis der Sulfogruppe
- Nachweis des Benzolkernes:
 - Bromierung
 - Färbungen mit Salpetersäure
- Nachweis der Aminogruppe:
 - Reaktion mit Aldehyden (Furfurol, p-Dimethylaminobenzaldehyd, Formaldehyd)
 - Reaktion mit Natriumpentacyanoaquoferrat
 - Indophenol-Reaktion
 - Reaktion mit Natriumhypobromit
 - Diazotierung und Kupplung (mit β -Naphtol, Thymol, Diphenylamin)
 - Natriumnitrit-Reaktion
 - Kaliumjodid-Reaktion

⁶ Engler, H. W., Diss. ETH, 1949: Über die Prüfung und Gehaltsbestimmung einiger Sulfonamide.

— Nachweis der Substituenten am N₁- und N₄-Stickstoff:

Acetylrest (Sulfacetamid)
 Guanidinrest (Sulfaguanidin)
 Pyrimidin-Substituenten (Sulfadiazin, Sulfadimethin,
 Sulfamerazin, Sulfamethazin)
 Thiobarbitursäure-Test (Sulfadiazin)
 Resorcin-Schwefelsäure-Test (Sulfadiazin)
 Vanillin-Reaktion (Sulfamerazin, Sulfamethazin)
 Formaldehyd-Nachweis (Formaldehydsulfathiazol)
 Bernstein- und Phtalsäure-Nachweis (Succinylsulfanil-
 amid, Succinylsulfathiazol, Phtalylsulfathiazol)

Diese Nachweismöglichkeiten ergeben sich aus der chemischen Struktur des Sulfanilamids, dessen verschiedene Substituenten mit für diese speziellen Reaktionen identifiziert werden können.

Unspezifische Fällungsreaktionen:

- Pikrinsäure-Fällungen
- Pikrolonsäure-Fällungen
- Styphninsäure-Fällungen
- Silikowolframsäure-Fällungen
- Reaktion mit Kaliumferricyanid

Diese Reaktionen sind nicht auf einen der Substituenten der Sulfonamide zurückzuführen.

1. Untersuchungsmaterial

Die in dieser Arbeit untersuchten Sulfonamide sind die medizinisch bekanntesten und gebräuchlichsten Derivate:

Sulfanilamid	Sulfisoxazol
Succinylsulfanilamid	Sulfamerazin
Sulfacetamid	Sulfamethazin
Sulfadiazin	Sulfapyridin
Sulfadimethin	Sulfathiazol
Sulfadimethylacroylamid	Formaldehydsulfathiazol
Sulfadimethylbenzoylamid	Phtalylsulfathiazol
Sulfaguanidin	Succinylsulfathiazol

2. Schmelzpunkte

Zur Identifizierung einer Substanz ist neben den chemischen Nachweisreaktionen ihr Schmelzpunkt zu berücksichtigen. Für die Sulfonamide werden die folgenden Schmelzpunkte angegeben:

Sulfanilamid	164–165°	Sulfathiazol	200–203°
Sulfadimethylacroylamid	175–180°	Sulfadimethylbenzoylamid	221–224°
Sulfacetamid	182–184°	Sulfamerazin	235–238°
Succinylsulfathiazol	185–195°	Sulfadimethin	240–244°
Sulfaguanidin	190–193°	Sulfadiazin	252–256°
Sulfapyridin	191–193°	Phtalylsulfathiazol	260–270°
Sulfamethazin	196–199°		

Die hier angegebenen Schmelztemperaturen stammen entweder aus der U.S.P. XIV, der B.P.7th Ad. oder aus dem Analysenmetoder.

Die von uns erhaltenen Schmelzpunkte stimmen im allgemeinen mit den in der Literatur verzeichneten überein. Das Sulfadimethylbenzoylamid schmilzt hingegen nicht, wie angegeben bei 221–224°, sondern bei 212–214°.

Das Verhalten der Sulfonamide beim *Erhitzen über den Schmelzpunkt*⁷ soll nach der U.S.P., der B.P. und dem Analysenmetoder für einzelne Sulfonamide charakteristisch sein. Engler⁶ beschreibt diese Schmelzreaktionen in seiner Arbeit ebenfalls. Er hält sie für typisch beim Sulfanilamid und beim Sulfaguanidin, die beide violette Schmelzen geben, die sich durch die Löslichkeit des Farbstoffes in verschiedenen Lösungsmitteln unterscheiden lassen. Ferner ist der Schmelzvorgang charakteristisch für Sulfadimethylacroylamid, das eine orangerote Schmelze gibt und für Sulfadimethylbenzoylamid, dessen Schmelze nach dem Durchschmelzen wieder fest wird und dabei einen intensiv nach Benzaldehyd riechenden Stoff abspaltet. Rodillon⁸ hat beim Sulfanilamid das U.V.-Adsorptionsspektrum des alkoholischen Auszuges der beim Erhitzen über den Schmelzpunkt sich bildenden violetten Schmelze bestimmt und konnte drei charakteristische Banden nachweisen.

Wir haben diese Erhitzungsreaktionen ebenfalls durchgeführt und konnten die in der Literatur angegebenen Resultate bestätigen. Die Reaktion ist typisch für Sulfanilamid und Sulfaguanidin. Sulfanilamid gibt eine blau-violette, Sulfaguanidin eine rot-violette Schmelze. Der blau-violette Farbstoff des Sulfanilamids ist alkohollöslich, nicht aber der rotviolette des Sulfaguanidins. Keiner der beiden Farbstoffe fluoresziert im ultravioletten Licht. Für das Sulfadimethylacroylamid und das Sulfadimethylbenzoylamid gilt das oben gesagte.

Die abgespaltenen Gase wurden nach ihrem Geruch beurteilt, sowie ihr Verhalten gegen Lackmus- und Bleiacetatpapier geprüft.

3. Reaktionen mit chemisch nicht definiertem Endprodukt

3. 1. Tüpfelreaktion auf Zeitungspapier

Im Verlauf von orientierenden Untersuchungen beobachteten wir, dass salzsaure Lösungen der Sulfonamide weisses Zeitungspapier orange färben. Mit reiner Zellulose erhält man die Färbungen nicht, sie scheinen also an die Anwesenheit von Lignin gebunden zu sein.

⁷ Belcher et al., Anal. Chim. Act., 1947, 417.

⁸ Rodillon, J. pharm. chim. 1, 478 (1941).

*Amelink*⁹ hat eine ähnliche Reaktion für Sulfanilsäure beschrieben: orangerote Färbung beim Betüpfeln eines Fichtenholzspanes mit salzsaurer Lösungen. Wir nehmen deshalb an, dass die Färbungen der Sulfonamide auf die Sulfanilsäure-Komponente zurückzuführen sind.

3. 2. Tüpfelreaktionen mit konzentrierten Säuren

Mit diesen Tüpfelreaktionen wurde das Verhalten der Sulfonamide gegenüber konzentrierten Säuren untersucht. Diese Reaktionen können orientierenderweise, nicht aber zur Identifizierung der Sulfonamide verwendet werden. Einzig die orange Färbung des Formaldehydsulfathiazols mit Fröhde's Reagens und das Verhalten von Sulfaguanidin gegenüber konzentrierter Schwefelsäure sind für diese beiden Stoffe charakteristisch.

4. Reaktionen zum Nachweis der spezifischen Gruppen

4. 1. Nachweis der Amidogruppe

Die Amidogruppe lässt sich durch Fällung mit Metallsalzen nachweisen. In der Literatur sind Fällungen mit Kupfersulfat, Kobaltnitrat¹⁰, Platinchlorid⁹, Silbernitrat und Quecksilberacetat¹¹ beschrieben, sowie Fällungen mit Nessler's und Mayer's Reagens¹². Als weitere Reaktionen für die Amidogruppe wird die Xanthhydrol-Reaktion¹³ angegeben.

4. 1. 1. Kupfersulfat-Fällungen

Die Fällungen mit Kupfersulfat in alkalischem Milieu werden in der Literatur verschiedentlich als für die Sulfonamide typische Reaktionen beschrieben. Die U.S.P. und die B.P. führen sie als Identitätsreaktion für die Pyrimidin derivative auf.

*Sample*¹⁰ hat diese Reaktion zuerst für die Sulfonamide bearbeitet. Er verwendet aber zu alkalische Lösungen, so dass Kupfersulfat mit ausfällt. das dann wegen seiner blauen Farbe die Beurteilung der Sulfonamid-Kupferverbindung empfindlich stört. *Witte*¹⁴ arbeitet, um diesen Fehler auszuschalten, in bedeutend weniger alkalischem Milieu. Auch *Engler*⁶ kommt bei seinen Untersuchungen über die Verhältnisse bei der Kupfersulfatreaktion zum Schluss, dass der pH-Wert des Reaktionsgemisches eine für den Ablauf der Reaktion ausschlaggebende Rolle spielt.

In unseren Untersuchungen versuchten wir festzustellen, bei welchen pH-Werten eindeutige Sulfonamid-Kupfer-Fällungen ohne Beimischungen von Kupferhydroxyd erhalten werden. Um dasselbe pH während der

⁹ *Amelink, F.*, Pharm. Weekbl., 75, 851 (1938).

¹⁰ *Sample*, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., 17, 151 (1945).

¹¹ *Scudi*, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., 10, 346 (1938).

¹² *Fuller*, Lancet, 1, 194 (1937).

¹³ *Phillips*, J. organ. Chem. 9, 9 (1944).

¹⁴ *Witte*, Pharm. Weekbl., 82, 135 (1947).

ganzen Reaktionsdauer zu haben, arbeiteten wir mit Pufferlösungen. Wir konnten zeigen, dass das günstigste pH im Bereich von 7,6–8,6 liegt. Bei höheren pH-Werten beeinflusst die blaue Farbe des nun mitausgefällten Kupferhydroxyds die Färbung der Sulfonamid-Fällung. Besonders deutlich ist dies beim Sulfisoxazol, wo nur bei einem pH von 7,8 die gelbe Kupfer-Verbindung erhalten wird. Bei alkalischeren Lösungen entsteht immer eine grüne Fällung mit beigemischtem Kupferhydroxyd.

Die Sulfonamide sind in den schwach alkalischen Lösungsmitteln, wie sie für diese Reaktion gebraucht werden, z. T. nur schwer löslich. Es kommt deshalb bei der von Engler vorgeschlagenen Arbeitsweise zu grossen pH- und Konzentrationsschwankungen. In Pufferlösungen, bei denen die darin enthaltenen Salze lösungsvermittelnd wirken können, sind sie hingegen bedeutend besser löslich. Deshalb werden, was gerade bei vergleichenden Reaktionen sehr wichtig ist, Lösungen mit denselben Konzentrationen (am besten eignen sich 0,5–1%ige Lösungen) und demselben pH-Wert erhalten.

Ein weiterer Vorteil, der sich aus dem Arbeiten in Pufferlösungen ergibt, liegt in der Stabilität der Farbe der Kupferfällungen. Die bei der Reaktion auftretenden Farbübergänge verlaufen langsamer und deutlicher. Bei Phtalyl- und Succinylsulfathiazol erhält man in Puffergemischen gleichgefärbte Niederschläge wie beim Sulfathiazol, während in den von den oben erwähnten Autoren verwendeten schwach alkalischen Lösungen weisse Fällungen auftreten. Die chemische Verwandtschaft der drei Verbindungen ist dadurch sofort erkennbar.

Die Sulfonamide lassen sich auf Grund der Kupfersulfat-Fällungen in vier Gruppen einteilen:

— *Gelbe Gruppe:*

Sulfisoxazol

— *Grüne Gruppe:* Pyridin- und Pyrimidin-Derivate

Sulfadiazin
Sulfadimethin
Sulfamerazin

Sulfamethazin
Sulfapyridin

— *Violette Gruppe:* Thiazol-Derivate

Sulfathiazol
Formaldehydsulfathiazol

Phtalylsulfathiazol
Succinylsulfathiazol

— *Negative Gruppe:* Mit einem aliphatischen oder stickstofffreien Rest substituierte Derivate

Sulfanilamid
Succinylsulfanilamid
Sulfacetamid

Sulfadimethylacroylamid
Sulfadimethylbenzoylamid
Sulfaguanidin

Neben Kupfersulfat-Lösung wird auch das *Kupfer-Pyridin-Reagens* zum Fällen von farbigen Kupfer-Sulfonamid-Verbindungen verwendet. *Zwicker*¹⁵ hat diese Reaktionen zum Nachweis von Barbitursäure-Derivaten ausgearbeitet. *Lapière*¹⁶ hat versucht, anhand der Fällung mit Sulfathiazol die Konstitution dieser Verbindungen aufzuklären und nimmt an, dass es sich um einen Komplex handelt, bei dem das Pyridin mit eingebaut ist.

Bei unseren Versuchen mit dem Kupfer-Pyridin-Reagens gingen wir prinzipiell gleich vor wie bei den Fällungen mit Kupfersulfat-Lösung. Die dabei entstehenden Niederschläge sind ähnlich gefärbt, scheinen aber stabiler zu sein. So wird beim Sulfamethazin z. B. die grüne Kupferverbindung erst nach etwa 20 Minuten rotbraun, während der mit Kupfersulfat-Lösung gefällte Niederschlag schon nach wenigen Sekunden seine Farbe ändert.

4. 1. 2. Fällungen mit Kobaltnitrat

*Sample*¹⁰ beschreibt Fällungsreaktionen der Sulfonamide mit Kobaltnitrat, die analog verlaufen wie diejenigen mit Kupfersulfat. Wir konnten aber nur bei Sulfamethazin, Sulfathiazol und Formaldehydsulfathiazol eine Kobaltfällung erhalten, wobei diejenige des Sulfathiazols durch seine hellviolette Färbung besonders gekennzeichnet ist.

Neben diesen Fällungen mit Kobaltnitrat-Lösung führten wir auch Reaktionen mit *Kobalt-Pyridin-Reagens* (analog dem Kupfer-Pyridin-Reagens) durch. Bei den meisten der geprüften Sulfonamiden wurden nun rosa gefärbte Niederschläge erhalten:

Sulfadimethylbenzoylamid	Formaldehydsulfathiazol
Sulfamethazin	Phtalylsulfathiazol
Sulfapyridin	Succinylsulfathiazol
Sulfathiazol	Succinylsulfanilamid

Der Sulfathiazol-Niederschlag ist wieder typisch hellblauviolett gefärbt. Die übrigen Fällungen sind einander so ähnlich, dass sie zur Identifizierung der einzelnen Sulfonamide nicht geeignet sind.

4. 1. 3. Fällungen mit Nessler's Reagens

*Fuller*¹² berichtet über eine Fällung des Sulfanilamids mit Nessler's Reagens, die nach *Lapière*¹⁷ durch die freie Amidogruppe bedingt ist. Am N₁-Stickstoff substituierte Sulfonamide sollten also diese Reaktion nicht geben. Bei der Überprüfung der Reaktion erhielten wir hingegen auch beim Sulfaguanidin, also einem an der Amidogruppe substituierten Sulfonamid, einen weissen Niederschlag.

¹⁵ *Zwicker*, Pharm. Weekbl., 68, 975 (1931).

¹⁶ *Lapière*, J. pharm. belg., 11, 17 (1948).

¹⁷ *Lapière*, J. pharm. belg., 9, 215 (1946).

4. 1. 4. Fällungen mit Goldchlorid

Da die Amidogruppe zur Salzbildung befähigt ist, nahmen wir an, dass mit Goldchlorid unlösliche Gold-Verbindungen entstehen würden. Wir erhielten denn auch mit vier der untersuchten Sulfonamide kristallisierte Niederschläge:

Sulfadiazin
Sulfamerazin

Sulfamethazin
Sulfapyridin

Die Fällungen des Sulfadiazins und Sulfapyridins haben scharfe Schmelzpunkte, wodurch diese beiden Derivate gut charakterisiert sind.

Zur Ausführung der Reaktion ist zu bemerken, dass es unbedingt notwendig ist, in konzentrierten Lösungen zu arbeiten, da die Reaktion nicht empfindlich ist.

4. 1. 5. Fällungen mit Platinchlorid

Neben Goldchlorid untersuchten wir auch Platinchlorid auf seine Eignung als Fällungsreagens für die Sulfonamide. Wir erhielten bei einigen kristallisierte Niederschläge, so bei

Sulfadiazin
Sulfadimethin
Sulfaguanidin
Sulfisoxazol

Sulfamerazin
Sulfamethazin
Sulfanilamid
Sulfathiazol

Die Fällungen von

Sulfadiazin
Sulfisoxazol

Sulfanilamid
Sulfathiazol

besitzen scharfe Schmelzpunkte. Bei diesen Derivaten eignet sich deshalb die Fällungsreaktion mit Platinchlorid zu ihrer Identifizierung.

Wie bei der Reaktion mit Goldchlorid muss auch hier in konzentrierten Lösungen gearbeitet werden, da auch diese Reaktion nicht sehr empfindlich ist.

4. 2. Nachweis der Sulfogruppe

Die Sulfogruppe als wichtige funktionelle Gruppe im Sulfanilamid-Molekül kann nicht durch den einfachen Schwefelnachweis nach *Lassaigne* identifiziert werden, da damit aller Schwefel organischer und anorganischer Natur erfasst wird. *Hoffmann* und *Wilkens*¹⁸ versuchen, die Sulfogruppe mit Wasserstoffsuperoxyd zu oxydieren und das dabei entstehende Sulfat mit Bariumchlorid als Bariumsulfat nachzuweisen. Bei diesem Vorgehen

¹⁸ *Hoffmann* und *Wilkens*, Pharmazie, I, 202 (1946).

wird aber der Thiazol-Schwefel mitbestimmt, sodass dieses Verfahren kein spezifischer Nachweis der Sulfogruppe darstellt. *Lapière*¹⁷ und *Engler*⁶ führen die Sulfogruppe mit Hilfe der Alkalischemelze in Alkalisulfit über und weisen dieses nach, *Lapière* das durch Ansäuern mit einer Mineralsäure frei werdende SO_2 mit Jodstärkepapier, *Engler* durch die Violettfärbung von Fuchsin-Schwefelsäure.

Auch wir wiesen die Sulfogruppe durch Umsetzen in Alkalisulfit nach. Das beim Ansäuern entstehende SO_2 identifizierten wir nach der Methode von *Belcher* und *Ingram*⁷. Diese besteht darin, dass zum angesäuerten Sulfit Ammoniummetavanadat, Ferrichlorid und Dimethylglyoxim-Lösung gegeben wird, wobei sich das Reaktionsgemisch rot färbt.

Bei der Ausführung der Reaktion muss darauf geachtet werden, dass das Reaktionsgemisch nicht alkalisch reagiert, da in diesem Falle das Eisen als Ferrihydroxyd ausgefällt würde. Deshalb ist es vorteilhaft, wenn die Umsetzung mit wasserfreier Soda statt mit Natriumhydroxyd vorgenommen wird. Die Reaktion kann ferner durch Schwefelwasserstoff, der beim Erhitzen in der Alkalischemelze entstehen kann, gestört werden. Durch Zusatz geringer Mengen Sublimat, durch das der Schwefelwasserstoff als Quecksilbersulfid gebunden wird, kann diese Fehlerquelle ausgeschaltet werden.

4. 3. Nachweis des Benzolkernes

Von *Schulek*¹⁹ und *Denoe*²⁰ wird die Bromierung als charakteristische Reaktion für den Benzolkern bezeichnet. Als weitere Nachweismöglichkeit für den Benzolkern gelten die Färbungen mit Erdmann's Reagens.

4. 3. 1. Bromierung

*Denoe*²⁰ weist den Benzolkern der Sulfonamide mittels Bromierung mit Bromwasser nach. Solche Bromderivate sind von *Schulek*¹⁹ untersucht worden, der zeigen konnte, dass es sich dabei um di-substituierte Derivate handelt.

Die Bromierung mit Bromwasser lässt sich leicht durchführen. Es werden weisse, amorphe Fällungen erhalten, die bei den einzelnen Derivaten nicht voneinander unterschieden werden können. Die N_4 -substituierten Sulfonamide geben keine Bromderivate, während das Sulfadimethin einen goldgelben Niederschlag liefert, wodurch es sich von den übrigen Derivaten unterscheidet.

¹⁹ *Schulek* und *Boldiszar*, Ztg. anal. Chem. 108, 396 (1937).

²⁰ *Denoe*, J. pharm. belg., 1, 333 (1945).

4. 3. 2. Färbungen mit Salpetersäure

*Scudi*²¹ beschreibt eine Farbreaktion des Sulfanilamids mit Salpetersäure. Er nimmt an, dass es sich dabei um eine Nitrierung des Benzolkernes handelt.

Einige der von uns geprüften Sulfonamide geben mit Salpetersäure voneinander gut unterscheidbare Färbungen. Die Reaktion konnte dadurch spezifischer gestaltet werden, dass wir das Reaktionsgemisch nach dem Salpetersäure-Zusatz alkalisch machten. Sie wird so für das Sulfacetamid und die heterocyclisch substituierten Sulfonamide zur Identitätsreaktion.

4. 4. Nachweis der Aminogruppe

Für den Nachweis der primären Aminogruppe existieren die verschiedensten Reaktionen, von denen einige auch für die Sulfonamide verwendbar sind. Dazu gehören Aldehydkondensationen, z. B. mit Benzaldehyd²², Zimtaldehyd, p-Dimethylaminobenzaldehyd¹⁸, Furfurol^{23, 24}, Formaldehyd²⁵, ferner die Kondensationsreaktion mit 2-Nitro-Indandion²⁶, die Chloranil-Kondensation²⁷ und die Indophenol-Kondensation¹⁴. Eine weitere Reaktion der primären Amine ist die Diazotierung und nachfolgende Kupplung mit Aminen resp. Phenolen, z. B. mit Dimethylnaphtylamin²⁸, mit Phenol¹⁹, mit Resorcin²⁹, mit β -Naphtol und Thymol²⁴.

Die N₄-substituierten Sulfonamide geben natürlich alle diese Reaktionen erst nach erfolgter Abspaltung des N₄-Substituenten.

4. 4. 1. Reaktion mit Aldehyden

Aromatische primäre Amine reagieren mit zyklischen Aldehyden unter Bildung von Schiff'schen Basen. Diese Kondensationen erhält man auch mit den Sulfonamiden. Die dabei entstehenden Reaktionsprodukte sind meist intensiv gefärbt.

4. 4. 1. 1. Reaktion mit Furfurol

*Rosenthaler*²⁹, *Hucknell* und *Turfitt*²⁴ sowie *Lapière*²⁵ kondensieren die Sulfonamide mit Furfurol. Als Reagens verwenden die ersteren eine 2%ige

²¹ *Scudi*, Ind. Eng. Chem., anal. Ed., 10, 346 (1938).

²² *Yakowitz*, J. Ass. Off. Agr. Chem., 21, 351 (1938).

²³ *Rosenthaler*, Pharm. helv. Act., 21, 113 (1946).

²⁴ *Hucknell* und *Turfitt*, J. Pharmac. Pharmacol., 6, 368 (1949).

²⁵ *Lapière*, J. pharm. belg., 2, 33 (1947).

²⁶ *Wanag* und *Dombrowsky*, Ber. dtsh. chem. Ges., 75, 82 (1942).

²⁷ *Pesetz*, Ann. chem. anal., 25, 110 (1943).

²⁸ *Marshall*, J. Biol. Chem., Bd. 1947, 123.

²⁹ *Rosenthaler*, Pharm. Act. Helv., 12, 359 (1938).

Lösung in Eisessig, während *Lapière* mit alkoholischer Lösung arbeitet. Die Färbungen treten bei Verwendung des essigsauen Reagens sofort, bei Gebrauch des alkoholischen aber erst nach Verdunsten des Lösungsmittels auf.

Diese Reaktion ermöglicht die Identifizierung von Sulfadiazin und Sulfapyridin. Bei beiden fällt sie bei Verwendung von Furfurol-Alkohol negativ aus; mit Furfurol-Eisessig hingegen gibt Sulfapyridin sofort eine Rotfärbung, während Sulfadiazin diese erst nach etwa 5 Minuten gibt. Die übrigen Sulfonamide können mit dieser Reaktion nicht identifiziert werden, weil die dabei entstehenden Färbungen einander zu ähnlich sind.

4. 4. 1. 2. Reaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd

p-Dimethylaminobenzaldehyd wurde zuerst von *Werner*³⁰ zur quantitativen Bestimmung des Sulfanilamids in Körperflüssigkeiten benutzt. Es wird dabei in so stark verdünnten Lösungen gearbeitet, dass photometrisch auswertbare Färbungen erhalten werden. *Hoffmann* und *Wilkins*³¹ wenden konzentriertere Lösungen an und bekommen orangerot gefärbte Fällungen.

Bei Verwendung des p-Dimethylaminobenzaldehyd-Reagens der U.S.P. XIV erhielten wir mit allen Sulfonamiden mit freier Aminogruppe nur gelbe Färbungen, die sich nicht zur näheren Bestimmung der einzelnen Derivate eignen.

Beim Arbeiten mit dem von *Hoffmann* und *Wilkins* angegebenen Reagens fallen stark gefärbte Niederschläge aus, die im ultravioletten Licht fluoreszieren. Sulfapyridin gibt beim Fällern im Reagensüberschuss einen hellroten, im Überschuss des Sulfonamids aber einen orangeroten bis gelben Niederschlag. Die beiden Fällungen haben verschiedene Kristallformen und verschiedene Schmelzpunkte, ferner zeigen sie im ultravioletten Licht eine unterschiedliche Fluoreszenz. Bei den übrigen von uns untersuchten Sulfonamiden entstehen sowohl im Reagens- wie auch im Sulfonamid-Überschuss dieselben Fällungen mit gleichen Kristallformen und Schmelzpunkten. Sulfamerazin wird durch einen im U.V. intensiv rot fluoreszierenden Niederschlag gekennzeichnet. Die Färbungen der übrigen Kondensationsprodukte sind einander sehr ähnlich (orangerot); Unterscheidungsmöglichkeiten bieten sich aber anhand der Schmelzpunkte und Kristallformen.

4. 4. 1. 3. Reaktion mit Formaldehyd

Nach Angaben von *Schulek*³² und *Lapière*²⁵ entstehen mit Formaldehyd Kondensationsprodukte der Sulfonamide. Wir erhielten dabei weisse.

³⁰ *Werner, A.*, *Lancet*, 18, 20 (1939).

³¹ *Hoffmann* und *Wilkins*, *Pharmazie*, 2, 74 (1947).

³² *Schulek* und *Rosza*, *Ztg. anal. Chem.*, 122, 96 (1942).

amorphe Fällungen; doch beobachteten wir, dass die Niederschläge nur in höchstens schwach sauren Lösungen auftreten, bei einigen der Sulfonamide schon in der Kälte, bei anderen erst in der Wärme. Die Reaktion ist aber sehr von der Konzentration der Sulfonamide abhängig und ist als Identitätsreaktion nicht geeignet.

4. 4. 2. Reaktion mit Natriumpentacyanoaquoferriat

Die Reaktion mit Natriumpentacyanoaquoferriat ist nach *Feigl*³³ eine Farbreaktion für primäre Amine. Unsere Versuche ergaben, dass sie auch für die Sulfonamide gebraucht werden kann. Wenn man sie aber nach der Vorschrift von *Feigl* durchführt, dauert es einige Stunden bis zum Auftreten der Färbung. Wir versuchten deshalb, durch Abänderung des Verfahrens eine für die Sulfonamide brauchbare Vorschrift zu finden. Durch Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd wird die Reaktion stark beschleunigt, kann aber so für keines der Sulfonamide als Identitätsreaktion gebraucht werden. Hingegen konnten wir eine Modifikation finden (vgl. spezieller Teil), mittels der Sulfanilamid schneller als seine Derivate reagiert.

4. 4. 3. Indophenol-Reaktion

Die Indophenol-Reaktion^{6, 17} ist eine Kondensation der primären Aminogruppe der Sulfonamide mit einem Phenol (z. B. Phenol oder Thymol), die nach erfolgter Oxydation – sie wird meist mit Natriumhypochlorit durchgeführt – eintritt. Es entsteht dabei ein Farbstoff, der mit Amylalkohol ausgeschüttelt werden kann. Die wässrige Phase bleibt aber dabei gefärbt.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, dass die Indophenol-Reaktion zum Nachweis der Sulfonamide gut geeignet ist. Die von *Engler*⁶ vorgeschlagene Arbeitsweise (Verwendung hoher Phenolkonzentrationen) gibt, wie wir feststellen konnten, nur bei Sulfacetamid, Sulfadimethylacroylamid und Sulfadimethylbenzoylamid bessere Resultate. Sonst genügt eine niedrige Phenolkonzentration, wie sie zum Beispiel im Phenolwasser vorliegt. Durch Beobachtung der Farben des Reaktionsproduktes im U.V. kann eine Differenzierung der Indophenol-Reaktion erreicht werden: Die ursprüngliche Färbung zeigt nur eine schwache Fluoreszenz, nach dem Ausschütteln aber entsteht eine intensive Fluoreszenz im Amylalkohol-Teil.

Bei der Betrachtung der bei der Indophenol-Reaktion entstehenden Färbungen fallen einige Gruppen auf:

³³ *Feigl*, Qualitativ Analysis by Spot Tests, 1946, p. 381.

— *Braune Färbungen*: heterocyclisch substituierte Sulfonamide

Sulfadiazin	Sulfamethazin
Sulfadimethin	Sulfapyridin
Sulfisoxazol	Sulfathiazol
Sulfamerazin	

Sulfisoxazol ist dabei sofort an der intensiven Blaufärbung des Amylalkohols und der starken Braunfärbung der Wasserphase zu erkennen. Die im U.V. auftretende Fluoreszenz eignet sich nicht zur weiteren Unterscheidung der einzelnen Sulfonamide dieser Gruppe.

— *Gelbe Färbungen*:

Sulfaguanidin

Die Reaktion ist für dieses Sulfonamid sehr spezifisch.

— *Grüne Färbungen*:

Sulfacetamid
Sulfadimethylacroylamid
Sulfadimethylbenzoylamid

Durch Beobachtung im U.V. kann das Sulfacetamid von den beiden anderen Sulfonamiden unterschieden werden (schwach hellgrüne Fluoreszenz der Wasserphase).

— *Violette Färbungen*:

Sulfanilamid
Succinylsulfanilamid

Die sehr intensive amethystblaue Färbung ist charakteristisch für diese beiden Stoffe. Auffallend ist die grosse Empfindlichkeit der Reaktion. Dadurch ist auch zu erklären, dass Succinylsulfanilamid, ein N_1 -substituiertes Derivat, einen positiven Ausfall der Reaktion gibt (die Verbindung wird unter den Reaktionsbedingungen etwas verseift).

— *Negativer Ausfall*:

Formaldehydsulfathiazol
Phtalylsulfathiazol
Succinylsulfathiazol

Die Indophenol-Reaktion sollte auch mit anderen phenolischen Körpern durchgeführt werden können. Resorcin ist dazu nicht geeignet, da es mit Natriumhypochlorit reagiert und dabei intensive Färbungen entstehen. Thymol^{14, 34} dagegen gibt gute Resultate. Die Farben sind gleich wie bei der Verwendung von Phenol, ihre Intensität ist aber etwas grösser.

Die Sulfonamide geben schon mit Natriumhypochlorit allein Färbungen, wie dies auch schon in der Literatur vermerkt ist. Diese Farben sind aber

³⁴ Chavet, Reg. Quart. Journ., 17, 336 (1944)

wenig spezifisch und eignen sich zur Identifizierung der einzelnen Sulfonamide nicht. Der Ablauf der Indophenol-Reaktion wird durch diese Farbreaktion nicht gestört, ausser bei Sulfacetamid, Sulfadimethylacroylamid und Sulfadimethylbenzoylamid, weshalb bei diesen eine höhere Phenolkonzentration angewendet werden muss.

4. 4. 4. Reaktion mit Natriumhypobromit

Wie mit Natriumhypochlorit geben die Sulfonamide auch Farbreaktionen mit Natriumhypobromit⁸. Die Färbungen werden mit allen Sulfonamiden, ausser den N₄-substituierten, erhalten. Die Reaktion ist aber für den Nachweis der einzelnen Sulfonamide nicht spezifisch.

4. 4. 5. Diazotierung und Kupplung

Die primäre Aminogruppe der Sulfonamide lässt sich leicht durch Diazotierung und anschliessende Kupplung mit Aminen oder Phenolen nachweisen. Das Suppl. I der Pharm. Helv. V, die U.S.P., die B.P. und der Analysenmetoder verwenden dazu β -Naphtol, ebenso *Lapierre*¹⁷ und *Engler*⁶. Wir versuchten, die Kupplung ausser mit β -Naphtol mit Thymol und Diphenylamin³⁵ durchzuführen.

Eine erste Unterscheidungsmöglichkeit der einzelnen Sulfonamide liegt in der Farbe der Diazoniumsalze. Diese sind farblos bei den aliphatisch substituierten Derivaten, hellgelb bei den heterocyclisch substituierten ausser bei Sulfapyridin und Sulfathiazol, bei denen sie goldgelb gefärbt sind.

4. 4. 5. 1. Kupplung mit β -Naphtol

Bei der Kupplung mit β -Naphtol entsteht bei allen Sulfonamiden ein orangeroter Niederschlag, der sich sofort unter Zersetzung löst. Die N₄-substituierten Derivate reagieren unter den Bedingungen, bei denen die Reaktion durchgeführt wird, nicht, ausser das Succinylsulfanilamid, das etwas verseift wird und eine deutliche Färbung gibt.

4. 4. 5. 2. Kupplung mit Thymol

Die bei der Kupplung mit Thymol sich bildenden Farbstoffe sind ebenfalls orangerot gefärbt. Sie sind jedoch bedeutend stabiler als die Kupplungsprodukte des β -Naphtols. Die Zersetzung tritt hier erst nach etwa einer halben Stunde ein, während sie im letzteren Falle schon innert wenigen Minuten einsetzt.

³⁵ Ref., Pharm. Weekbl., 45, 1244 (1938).

Die Diazotierung und Kupplung mit β -Naphthol und Thymol ist keine Identitätsreaktion der Sulfonamide, sondern lässt nur die Anwesenheit einer primären Aminogruppe erkennen. Immerhin können damit die N_4 -substituierten Derivate ausgeschlossen werden.

4. 4. 5. 3. Kupplung mit Diphenylamin

Die Kupplung mit Diphenylamin bringt, im Gegensatz zu den beiden oben erwähnten Reaktionen, für einige Sulfonamide unterscheidbare Färbungen. Die Reaktion konnte, so wie sie in der Literatur für Sulfanilamid beschrieben ist, von uns nicht reproduziert werden. Durch geeignete Abänderung jedoch wurde eine sehr brauchbare Reaktion gefunden. Für die folgenden Sulfonamide ist die Reaktion zur Identifizierung verwendbar:

Sulfadimethylbenzoylamid	Sulfathiazol
Sulfisoxazol	Sulfanilamid
Sulfamethazin	Succinylsulfanilamid

Die Färbungen des Sulfadimethylbenzoylamids, Sulfisoxazols und Sulfathiazols sind schon im Tageslicht voneinander verschieden. Bei den übrigen tritt im U.V. eine charakteristische Fluoreszenz auf. Die N_4 -substituierten Derivate werden unter den Reaktionsbedingungen verseift und geben ebenfalls Färbungen.

4. 4. 6. Kaliumjodid-Reaktion

Bei der von *Lapierre*¹⁷ vorgeschlagenen Reaktion mit Kaliumjodid handelt es sich um den Austausch der Diazoniumgruppe der Sulfonamide gegen Jod. Wir haben diese Versuche mit unseren Sulfonamiden nachgeprüft und dabei folgende Ergebnisse erhalten: Die Reaktion ist nur dann einwandfrei durchführbar, wenn mit genau definierten Mengen Natriumnitrit gearbeitet wird. Ein Überschuss an salpetriger Säure scheidet aus dem Kaliumjodid freies Jod ab, das eine andere Farbe des Jodderivates vortäuscht. Die bei der Reaktion entstehenden Jodverbindungen sind rot gefärbt und scheiden sich in Form amorpher Niederschläge ab. Das Derivat des Sulfadiazins dagegen ist kristallisiert, besteht aus feinen Kristallrosetten und ist schwarzrot gefärbt. Die N_4 -substituierten Sulfonamide geben die Reaktion nicht, da sie nicht genügend verseift werden.

Die Kaliumjodid-Reaktion ist nur zum Nachweis des Sulfadiazins geeignet. Doch müssen die von uns vorgeschriebenen Mengenverhältnisse genau eingehalten werden, damit keine Fehlresultate erhalten werden.

4. 5. Nachweis der Substituenten am N_1 - und N_4 -Stickstoff

4. 5. 1. Nachweis des Acetylrestes des Sulfacetamids

In unserer Arbeit versuchten wir, die Acetylgruppe des Sulfacetamids durch die Bildung von Cacodyloxyd nachzuweisen. Dies gelingt beim einfachen Zusammenschmelzen von Arsenoxyd mit Sulfacetamid nicht, da dabei die Acetylgruppe nicht abgespalten wird. Auch mit Säuren konnte die Hydrolyse nicht herbeigeführt werden. Hingegen gelingt der Nachweis in der Alkalischemelze ohne weiteres. Das sich bildende Cacodyloxyd wird an seinem typischen Geruch ohne weiteres erkannt.

4. 5. 2. Nachweis des Guanidin-Restes des Sulfaguanidins

Substanzen mit der Gruppe $-\text{NH}-\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ geben mit Natronlauge, α -Naphthol und Natriumhypochloritlösung eine Rotfärbung. Es lag nahe, zu versuchen, den Guanidin-Rest mittels dieser Reaktion nachzuweisen. Wir erhielten denn auch diese Rotfärbung mit Sulfaguanidin ohne weiteres.

Mit dieser Reaktion lässt sich aber auch das Sulfanilamid von den übrigen Sulfonamiden abtrennen, denn es entsteht dabei eine intensive Violettfärbung.

4. 5. 3. Nachweis der Pyrimidin-Substituenten

Die Pyrimidin-Substituenten können durch Hydrolyse oder thermische Zersetzung³⁶ abgespalten werden und sind an ihrem pyridinähnlichen Geruch gut erkennbar. Sulfadiazin spaltet das 2-Aminopyrimidin ab, Sulfadimethin das 2-Amino-2,4-dimethylpyrimidin, Sulfamerazin das 2-Amino-4-methylpyrimidin und das Sulfamethazin das 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin. Die Spaltung gelingt leicht durch Erhitzen der Sulfonamide auf ca. 250°. Die Amine sublimieren dabei direkt aus den Sulfonamiden heraus. Sie lassen sich aus Alkohol umkristallisieren und geben gut definierte Schmelzpunkte sowie die Identitätsreaktionen primärer Amine.

4. 5. 4. Thiobarbitursäure-Test

Der Thiobarbitursäure-Test ist nach Kohn³⁷ eine spezifische Nachweisreaktion für Sulfadiazin. Es entsteht dabei eine schöne hellrote Färbung, die wir auch mit 2-Aminopyrimidin erhalten konnten.

³⁶ New and Non Official Remedies 1950.

³⁷ Kohn et al., J. Pharmakol. Exptl. Therap., 82, 292 (1944).

Wir versuchten, diesen Test etwas abzuwandeln und das Reagens zu vereinfachen. Das kompliziert zusammengesetzte Reagens *Kohns* ersetzten wir durch eine 1%ige Lösung der Thiobarbitursäure in Eisessig. Durch Alkalischemachen des Reaktionsgemisches erhielten wir einen Farbumschlag ins Rotviolette. Wird statt Natronlauge Ammoniak zugesetzt, so fällt ein typisch kristallisierter hellrotvioletter Niederschlag aus.

Die übrigen Sulfonamide sprechen auf Thiobarbitursäure nicht an. Diese Reaktion ist somit eine für Sulfadiazin charakteristische Identitätsreaktion.

4. 5. 5. Resorcin-Schwefelsäure-Test

Der von *Raybin*³⁸ veröffentlichte Resorcin-Schwefelsäure-Test zum Nachweis von Sulfadiazin konnte von uns reproduziert werden. Wir machten dabei die folgenden Beobachtungen:

Wird das Reaktionsgemisch mit Wasser von Raumtemperatur (statt mit Eiswasser) verdünnt, so entsteht eine blaurote Fluoreszenz, die im U.V. graublau erscheint. Beim Neutralisieren mit Ammoniak entsteht dann eine grünrote, im U.V. intensiv grüne Fluoreszenz. Sie tritt aber nur dann auf, wenn wir mit unreinem 2-Aminopyrimidin arbeiten. Das reine, aus Alkohol umkristallisierte Amin oder das intakte Sulfadiazin, das die Reaktion ohne weiteres auch gibt, wie wir im Gegensatz zum Autor feststellen konnten, gibt immer nur die ursprüngliche Färbung.

Wir suchten nun eine Versuchsanordnung, bei der die die Fluoreszenz verursachenden Verunreinigungen sicher zur Reaktion kommen. Das im speziellen Teil genau beschriebene Verfahren erwies sich als die beste Lösung. Die Reaktion wird dadurch zum spezifischen Identitätstest für Sulfadiazin.

Die übrigen von uns geprüften Sulfonamide geben keine zur Identifizierung verwendbaren Färbungen. Eine Sonderstellung nimmt wieder das Sulfanilamid ein, das nach dem Glühen mit wässriger Resorcin-Lösung eine violette Färbung gibt.

4. 5. 6. Vanillin-Reaktion

Mit Methylpyrimidin substituierte Sulfonamide geben nach *Hucknell* und *Turfit*²⁴ mit Vanillin-Schwefelsäure eine Farbreaktion. Wir prüften diese Reaktion mit unseren Sulfonamiden nach, fanden aber das von den Autoren angegebene Verfahren nicht befriedigend. Beim Erwärmen mit dem Reagens (Vanillin gelöst in konz. Schwefelsäure) tritt bald Verkohlung ein. Die Beurteilung der Farbe ist dann nicht mehr möglich. Wir verwendeten deshalb an Stelle der die Verkohlung verursachenden Schwefelsäure Salzsäure als Lösungsmittel für das Vanillin.

Alle Sulfonamide geben in der Kälte grüngelbe Färbungen. Beim Erwärmen tritt dann bei zwei der pyrimidinsubstituierten Derivaten eine

³⁸ *Raybin, H. W., J. Am. Pharm. Ass., 83, 158 (1944).*

Farbänderung auf: beim Sulfamerazin eine *rotorange*, beim Sulfamethazin eine *gelborange* Färbung. Die Farbtöne lassen sich bei Tageslicht gut voneinander unterscheiden. Die Betrachtung im U.V. bringt keine weitere Spezifizierung.

4. 5. 7. Nachweis des Formaldehyd-Restes des Formaldehydsulfathiazols

Zum Nachweis des Formaldehyd-Restes des Formaldehydsulfathiazol bedienten wir uns der von Feigl³⁹ ausgearbeiteten Reaktion mit Chromotropsäure. Dieser Test ist ohne weitere Schwierigkeiten durchführbar. Der Formaldehyd lässt sich mit Schwefelsäure gut abspalten. Die Reaktion ist empfindlich und wird noch mit Spuren erhalten.

4. 5. 8. Nachweis der Phtalyl- und Succinyl-Reste des Phtalylsulfathiazols, Succinylsulfanilamids und Succinylsulfathiazols

Beim Verschmelzen von Resorcin mit Bernstein- resp. Phtalsäure entstehen nach Feigl⁴⁰ fluoreszeinartige Körper, die im U.V. stark fluoreszieren. Die Säuregruppen der obigen Sulfonamide lassen sich mittels dieser Reaktion ohne Schwierigkeiten nachweisen. Die Abspaltung dieser Gruppen wird mit konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt. Das Reaktionsprodukt des Phtalylrestes fluoresziert am Tageslicht wie im U.V. intensiv grün, dasjenige des Succinylrestes hingegen am Tageslicht rotgrün und im U.V. intensiv gelbgrün.

Die Nachweisreaktion ist sehr empfindlich und wird noch mit Spuren dieser Sulfonamide erhalten.

5. Unspezifische Fällungsreaktionen

5. 1. Pikrinsäure-Fällungen

Die Sulfonamide geben mit Pikrinsäure gut kristallisierte Derivate, die sich leicht isolieren lassen und scharfe Schmelzpunkte aufweisen. Vor der Bestimmung des Schmelzpunktes muss darauf geachtet werden, dass die Pikrate gut gereinigt werden, um die im sauren Milieu mitausfallende Pikrinsäure zu entfernen. Dies geschieht am besten durch 1–2maliges Umkristallisieren aus Wasser. Das Pikrat des Sulfapyridins ist in Wasser so schwer löslich, dass es mit heissem Wasser solange ausgewaschen werden kann, bis das Waschwasser farblos abläuft.

Die Pikrate der Sulfonamide sind hellgelbe, kristallisierte Verbindungen. Die Kristallform ist bei Sulfanilamid, Sulfapyridin und Sulfathiazol typisch. Die Schmelzpunkte sind scharf und liegen genügend weit auseinander, um zur Identifizierung der einzelnen Derivate dienen zu können.

³⁹ Feigl, Qualitativ Analysis by Spot Tests, 1946, pag. 395.

⁴⁰ id. pag. 364.

Die Zusammensetzung der Pikrate (ob Mono- oder Di-Verbindungen) kann auf Grund einer Stickstoffbestimmung nicht ermittelt werden. Der theoretische Stickstoffgehalt beträgt nämlich für das Mono-Pikrat

beim Sulfanilamid	17,19%
beim Sulfapyridin	17,35%
beim Sulfathiazol	17,14%

und für die Di-Pikrate

beim Sulfanilamid	17,44%
beim Sulfapyridin	17,52%
beim Sulfathiazol	17,37%

Die Resultate einer Stickstoffbestimmung kommen also noch innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode zu liegen und erlauben deshalb nicht, zwischen Mono- und Di-Verbindung zu entscheiden. Wir versuchten indessen noch, anhand der drei obigen Sulfonamide abzuklären, ob im Reagens- oder Sulfonamid-Überschuss verschiedene Verbindungen erhalten werden. Beim Sulfanilamid und Sulfathiazol waren Schmelzpunkte und Kristallformen der Pikrate bei beiden Arbeitsweisen identisch. Beim Sulfapyridin erhielten wir zwar verschieden kristallisierte Niederschläge; diese wiesen aber denselben Schmelzpunkt auf. Es ist also anzunehmen, dass sowohl im Sulfonamid- wie im Reagens-Überschuss dasselbe Pikrat entsteht.

5. 2. Pikrolonsäure-Fällungen

Wie mit Pikrinsäure erhält man auch mit Pikrolonsäure gut kristallisierte Derivate der Sulfonamide, die einen gut definierten Schmelzpunkt haben. Die Kristallformen der Pikrolonate sind einander aber zu ähnlich, sodass sie zur Identifizierung der einzelnen Sulfonamide nicht dienen können. Zur Bestimmung des Schmelzpunktes gilt das bei den Pikraten ausgeführte. Die Reinigung kann aber nur durch Auswaschen mit warmem Wasser erfolgen, da die Pikrolonate in Wasser schwer löslich sind.

Die Reaktion ist für Sulfacetamid, Sulfadimethin und Sulfisoxazol nicht sehr empfindlich. Es fällt meist eine erhebliche Menge Pikrolonsäure mit aus, sodass die Reinigung zur Schmelzpunktbestimmung sehr erschwert wird und ungenaue Resultate erhalten werden.

5. 3. Styphninsäure-Fällungen

Auch mit Styphninsäure geben einige der Sulfonamide z. T. gut kristallisierte Verbindungen mit scharfen Schmelzpunkten.

Bei Sulfapyridin erhielten wir beim Füllen im Reagensüberschuss ein gelbes, bei 181–182° schmelzendes Styphnat, beim Arbeiten im Sulfonamidüberschuss ein gelboranges, das bei 188–189° schmolz. Die übrigen

Sulfonamide aber bildeten bei beiden Arbeitsweisen die gleiche Fällung. Die folgenden Sulfonamide reagieren nicht mit Styphninsäure:

Sulfanilamid	Sulfaguanidin
Succinylsulfanilamid	Formaldehydsulfathiazol
Sulfadimethylacroylamid	Phtalylsulfathiazol
Sulfadimethin	Succinylsulfathiazol

Bei den übrigen muss in konzentrierten Lösungen gearbeitet werden. Die Niederschläge müssen wiederum durch Auswaschen mit warmem Wasser gut gereinigt werden.

5. 4. Silikowolframsäure-Fällungen

Einige der von uns untersuchten Sulfonamide geben mit Silikowolframsäure Fällungen, die z. T. einen scharfen Schmelzpunkt haben. Zum Unterschied zu den oben beschriebenen Fällungsreaktionen fällt hier im sauren Milieu kein Reagens aus. Die Reinigung der Niederschläge kann wiederum durch Auswaschen mit warmem Wasser erfolgen.

Sulfacetamid, Sulfadimethylacroylamid und die N₄-substituierten Sulfonamide geben keine, die übrigen weisse, amorphe Fällungen. Die Empfindlichkeit der Reaktion ist sehr unterschiedlich, am wenigsten empfindlich bei Sulfaguanidin.

5. 5. Reaktion mit Kaliumferricyanid

Bei orientierenden Versuchen beobachteten wir, dass die Sulfonamide mit Kaliumferricyanid eine orange Färbung geben, die beim Ansäuern wieder verschwindet. Sulfadimethylacroylamid, Sulfadimethylbenzoylamid, Sulfaguanidin und Sulfamethazin geben neben der Färbung eine Ausfällung. Diejenige des Sulfadimethylacroylamids ist typisch kristallisiert, die der anderen Derivate sind amorph.

Die Reaktion mit Kaliumferricyanid ist also als Identitätsreaktion für Sulfadimethylacroylamid geeignet, für die übrigen Sulfonamide liefert sie orientierende Hinweise.

SPEZIELLER TEIL

Die Ausführung der Reaktionen wird hier kurz beschrieben und die Resultate tabellarisch zusammengefasst. Deren Besprechung erfolgte im allgemeinen Teil. Die bei den einzelnen Artikeln aufgeführten Nummern beziehen sich auf die entsprechenden Kapitel*.

Reagenzien

Ammoniak 10% und 20%

Ammoniumvanadat, 2% in dest. Wasser

Amylalkohol

Arsenik

Bromwasser

Chloroform

Chromotropsäure

p-Dimethylaminobenzaldehyd, 5% in 2n Salzsäure

p-Dimethylaminobenzaldehyd-Reagens USP (0,1% in 65%iger Schwefelsäure)

Dimethylglyoxim, 1% in 25%ig. Ammoniak

Diphenylamin, 1 g in 100 ml konz. Schwefelsäure

Essigsäure 3%

Ferrichlorid, 2% in dest. Wasser

Formalin 35%

Fröhde's Reagens (1 g Ammoniummolybdat in 100 ml konz. Schwefelsäure)

Furfurol, 2% in Alkohol (96%)

Furfurol, 2% in Eisessig

Goldchlorid, 5% in dest. Wasser

Javelle-Wasser

Kaliumferricyanid, 10% in dest. Wasser

Kaliumjodid, 50% in dest. Wasser

Kobaltnitrat, 15% in dest. Wasser

Kobalt-Pyridin-Reagens (5 ml Pyridin, 4 g Kobaltnitrat, 90 ml dest. Wasser)

Kupfersulfat-Lösung, 15% in dest. Wasser

Kupfer-Pyridin-Reagens (5 ml Pyridin, 4 g Kupfersulfat, 90 ml dest. Wasser)

α -Naphtol, 5% in 2n Natronlauge

β -Naphtol, 2,5% in 2n Natronlauge

Natriumhypobromit-Lösung (2% Brom in 20%iger Natronlauge)

Natriumnitrit, 1% oder 10% in dest. Wasser

* Eine Übersicht über sämtliche Untersuchungen ist in der Originalarbeit niedergelegt, während hier nur die wichtigsten Nachweisreaktionen zusammengefasst sind.

Natriumpentacyanoaquoferriat (1%ige Lösung von Natriumnitroprussiat während 15 Min. im U.V. bestrahlt)
 Natronlauge: 0,1n; 1n; 2n
 Nessler's Reagens (2,5 g Kaliumjodid, 3,5 g Quecksilberjodid, 50 ml Kalilauge 40%, 53 ml dest. Wasser)
 Phenolwasser (Pharm. Helv. V)
 Pikrinsäure, gesättigt in dest. Wasser
 Pikrolonsäure-Reagens U.S.P. (0,5 g Pikrolonsäure, 40 g Alkohol (96%), 35 ml dest. Wasser)
 Platinchlorid, 2,6 g in 20 ml dest. Wasser
 Resorcin, 5% in Alkohol (96%)
 Resorcin, 5% in dest. Wasser
 Salpetersäure konz. und rauchend
 Salzsäure 1n und 2n
 Schwefelsäure 2n; 72%ig; konz.
 Silikowolframsäure, 5% in dest. Wasser
 Soda, wasserfrei
 Sodalösung 2n
 Styphninsäure, gesättigt in dest. Wasser
 Sublimat
 Thiobarbitursäure, 1% in Eisessig
 Thymol, 5% in 2n Natronlauge
 Vanillin-Salzsäure (0,05 g Vanillin, 5 ml Alkohol (96%), 35 ml Salzsäure konz.

Schmelzpunkte (2.)

Die Sulfonamide wurden während 2 Stunden im mit Phosphorpentoxyd beschickten Exsikkator getrocknet. Dann wurde der Schmelzpunkt auf dem Koflerblock bestimmt. Wir erhielten die folgenden Schmelztemperaturen:

Sulfanilamid	162 –164°
Sulfadimethylacroylamid	177 –178°
Sulfacetamid	182 –184°
Succinylsulfathiazol	189 –192°
Sulfaguanidin	190 –192°
Sulfapyridin	191 –192,5°
Sulfisoxazol	192,5–194°
Sulfamethazin	195 –196,5°
Sulfathiazol	200 –201°
Succinylsulfanilamid	207 –208°
Sulfadimethylbenzoylamid	212 –214°*
Sulfamerazin	235 –237°
Sulfadimethin	240 –241°
Sulfadiazin	252,5–254°
Phtalylsulfathiazol	250 –260°
Formaldehydsulfathiazol	ab 210° Zersetzung

* Über 214° Festwerden der Schmelze und dann fortlaufende Zersetzung.

Das Verhalten der Sulfonamide beim *Erhitzen über dem Schmelzpunkt* wird wie folgt geprüft:

Einige cg Substanz werden in einem Glühröhrchen vorsichtig über den Schmelzpunkt erhitzt und die dabei auftretenden Verfärbungen beobachtet. Die austretenden Gase werden mit angefeuchtetem blauem und rotem Lackmuspapier, mit Bleiacetatapier sowie auf ihren Geruch hin geprüft.

Resultate:

Sulfonamid	Aussehen der Schmelze	entweichende Gase
Sulfanilamid	gelb, dann rot, dann violett	Ammoniak, Anilin
Succinylsulfanilamid	dunkelviolet	saure Gase
Sulfacetamid	gelb, dann braun	SO ₂
Sulfadiazin	gelb, dann rot, dann braun	H ₂ S, organische Basen
Sulfadimethin	gelb, dann gelbbraun, dann dunkelbraun	H ₂ S, organische Basen
Sulfadimethylacroylamid	orangerot	saure und alkalische Gase
Sulfadimethylbenzoylamid	nach dem Schmelzen wieder fest werdend; beim weiteren Erhitzen wird eine nach Benzaldehyd riechende Flüssigkeit frei	H ₂ S, Ammoniak und organische Basen
Sulfaguanidin	rot, dann rotviolett, dann braun	H ₂ S, Ammoniak
Sulfamerazin	gelb, dann braun	H ₂ S, Ammoniak, Anilin
Sulfamethazin	braun	H ₂ S, Ammoniak und organische Basen
Sulfapyridin	gelbbraun	SO ₂
Sulfathiazol	braunrot	H ₂ S, Ammoniak, Anilin
Formaldehydsulfathiazol	dunkelbraun	H ₂ S, Ammoniak, organische Basen
Phtalylsulfathiazol	gelb, dann rotbraun	H ₂ S, Ammoniak, organische Basen
Succinylsulfathiazol	braunrot	H ₂ S, Ammoniak, saure Gase

Tüpfelreaktionen auf der Tüpfelplatte mit konzentrierten Säuren (3. 2.)

Ausführung der Reaktion:

Einige mg Sulfonamid werden auf der Tüpfelplatte mit 2 Tropfen Reagens versetzt. Die Farbänderungen werden sofort festgestellt.

Resultate:

Sulfonamid	HNO ₃ konz.	HNO ₃ rauch.	konz. H ₂ SO ₄ / HNO ₃	H ₂ SO ₄ konz.	Fröhde's Reagens
Sulfanilamid	—	—	—	—	—
Succinylsulfanilamid	—	grün	—	—	—
Sulfacetamid	—	—	—	—	—
Sulfadiazin	gelblich	—	—	—	—

Sulfonamid	HNO ₃ konz.	HNO ₃ rauch.	konz. H ₂ SO ₄ / HNO ₃	H ₂ SO ₄ konz.	Fröhde's Reag.
Sulfadimethin	—	bräunlich	grünlich	—	—
Sulfadimethyl- acroylamid	—	—	—	—	—
Sulfadimethyl- benzoylamid	—	—	—	—	—
Sulfaguanidin	—	leicht lila	—	gelb, braust auf.	—
Sulfisoxazol	gelblich	braungelb	gelbgrün	—	—
Sulfamerazin	gelblich	orange	—	—	—
Sulfamethazin	grünlich	braun- orange	grünlich	—	—
Sulfapyridin	—	—	gelblich	—	—
Sulfathiazol	gelb	orange	bräunlich	—	—
Formaldehyd- sulfathiazol	gelb	gelb	goldgelb	—	orange
Phtalylsul- fathiazol	gelb	goldgelb	—	—	—
Succinylsul- fathiazol	gelb	goldgelb	—	—	—

Kupfersulfat-Fällungen (4. 1. 1.)

a) Ausführung nach Engler:

Zu 50 mg Sulfonamid werden 5 Tropfen 0,1n Natronlauge gegeben, mit Wasser auf 2 ml ergänzt und zum Sieden erhitzt. Dann wird mit Wasser auf 5 ml verdünnt, abgekühlt und filtriert. Dem Filtrat wird 1 Tropfen Kupfersulfat-Lösung zugegeben.

Resultate:

Sulfonamid Aussehen der Sulfonamid-Kupfer-Verbindung

Sulfanilamid	hellblau → CuSO ₄
Succinylsulfanilamid	hellblau → CuSO ₄
Sulfacetamid	hellblau → CuSO ₄
Sulfadiazin	hellbeige, dann violettstichig, dann weinrot
Sulfadimethin	gelbgrüne Lösung
Sulfadimethylacroylamid	hellblau → CuSO ₄
Sulfadimethylbenzoylamid	hellblau → CuSO ₄
Sulfaguanidin	hellblau → CuSO ₄
Sulfisoxazol	gelbe Lösung
Sulfamerazin	gelbgrün, dann schmutzig graubraun
Sulfamethazin	gelbgrün, dann rotbraun
Sulfapyridin	gelbgrün, dann schmutzig grüngelb
Sulfathiazol	violett, dunkler werdend
Formaldehydsulfathiazol	violett, dunkler werdend
Phtalylsulfathiazol	blauweiss, schmutzig gelb werdend
Succinylsulfathiazol	blauweiss, schmutzig gelb werdend

b) Ausführung in Pufferlösung:

In 5 ml Pufferlösung vom pH 7,8 (Borsäure-Kaliumchlorid-Natriumhydroxyd-gemisch nach Clark und Lubs) werden 50 mg Sulfonamid unter Erhitzen zum Sieden gelöst. Nach dem Abkühlen wird 1 Tropfen Kupfersulfat-Lösung zugesetzt.

Resultate:

Sulfonamid	Aussehen der Sulfonamid-Kupfer-Verbindung
Sulfanilamid	hellblau $\rightarrow$ CuSO_4
Succinylsulfanilamid	hellblau $\rightarrow$ CuSO_4
Sulfacetamid	hellblau $\rightarrow$ CuSO_4
Sulfadiazin	grün, dann rotbraun, dann braunviolett
Sulfadimethin	olivgrün, sich gelbgrün lösend
Sulfadimethylacroylamid	hellblau $\rightarrow$ CuSO_4
Sulfadimethylbenzoylamid	hellblau $\rightarrow$ CuSO_4
Sulfaguanidin	hellblau $\rightarrow$ CuSO_4
Sulfisoxazol	gelb
Sulfamerazin	olivgrün, dann sofort beige
Sulfamethazin	olivgrün, dann sofort rotbraun
Sulfapyridin	olivgrün, dann sofort bräunlichgrün
Sulfathiazol	grauviolett, sofort dunkelviolet
Formaldehydsulfathiazol	grau, dann dunkelviolet
Phtalylsulfathiazol	grau, dann dunkelviolet
Succinylsulfathiazol	grau, dann dunkelgrün lösend

Fällungen mit Kupfer-Pyridin-Reagens

Ausführung der Reaktion:

In 5 ml Pufferlösung vom pH 7,8 werden 50 mg Sulfonamid unter Erhitzen gelöst. Nach dem Abkühlen werden 2 Tropfen Reagens zugegeben.

Resultate:

Sulfonamid	Aussehen des Niederschlages
Sulfanilamid	—
Succinylsulfanilamid	Hellblaue Opaleszenz (CuSO_4)
Sulfacetamid	—
Sulfadiazin	schmutzig grün, dann beige, graubraun und schliesslich violett
Sulfadimethin	gelbgrün, sich gelbgrün lösend
Sulfadimethylacroylamid	hellblaue Trübung (CuSO_4)
Sulfadimethylbenzoylamid	hellblaue Trübung (CuSO_4)
Sulfaguanidin	—
Sulfisoxazol	grüngelbe Opaleszenz, dann gelber Niederschlag
Sulfamerazin	schmutzig grün, sich wieder lösend, dann wieder ausfallend, graugrün, dann beige
Sulfamethazin	grün, nach ca. 20 Minuten rotbraun
Sulfapyridin	grün, dann graugrün

Sulfonamid	Aussehen des Niederschlages
Sulfathiazol	blauviolett, dann sofort schmutzig violett
Formaldehydsulfathiazol	graublau, violett werdend
Phtalylsulfathiazol	blaugrün, dann violett
Succinylsulfathiazol	blaugrün, dann violett

Fällungen mit Goldchlorid (4. 1. 4.)

Ausführung der Reaktion:

Zu 2 ml einer gesättigten Lösung des Sulfonamids in 5%iger Salzsäure werden 10 Tropfen Goldchlorid-Lösung gegeben.

Resultate:

Sulfonamid	Aussehen der Fällung	Schmelzpunkt
Sulfadiazin	Rosetten von Nadeln	175–178°
Sulfamerazin	amorph, gelbbraun	ab 170° Zersetzung
Sulfamethazin	amorph, gelbbraun	ab 160° Zersetzung
Sulfapyridin	Kristalldrusen	157–159°

Fällungen mit Platinchlorid (4. 1. 5.)

Ausführung der Reaktion:

Zu 2 ml einer gesättigten Lösung des Sulfonamids in 1n Salzsäure werden 10 Tropfen Platinchlorid-Lösung gegeben.

Resultate:

Sulfonamid	Aussehen der Fällung	Schmelzpunkt
Sulfanilamid	goldgelbe Kristallrosetten, Einzelkristalle	245–248°
Sulfadiazin	orange Kristallrosetten	225–229°
Sulfadimethin	goldgelbe Kristallrosetten	ab 275° Zersetzung
Sulfaguanidin	hellgelbe, ährenförmige Kristallnadeln	ab 250° Zersetzung
Sulfisoxazol	orangerosa, tonnenförmige Einzelkristalle	197–200°
Sulfamerazin	goldgelbe Kristallrosetten	ab 230° Zersetzung
Sulfamethazin	goldgelbe Drusen aus Nadeln	ab 265° Zersetzung
Sulfathiazol	goldgelbe Kristallrosetten	218–221°

Nachweis der Sulfogruppe (4. 2.)

Die Reaktion wird folgendermassen ausgeführt:

Ca. 100 mg Sulfonamid werden mit wasserfreier Soda vermisch und bis zur Verkohlung der organischen Substanz schwach geglüht. Nach dem Erkalten werden 1 ml dest. Wasser und einige mg Sublimat zugesetzt. Dann wird mit verdünnter Schwefelsäure vorsichtig angesäuert. Zu 1 Tropfen dieses Reaktionsgemisches werden auf der Tüpfelplatte nacheinander je 1 Tropfen Ammoniummetavanadat-Lösung, Ferrichlorid-Lösung und Dimethylglyoxim-Lösung gegeben.

Resultat: Bei Anwesenheit von SO_2 resp. einer Sulfogruppe entsteht eine tiefe Rotfärbung.

Färbungen mit Salpetersäure (4. 3. 2.)

Ausführung der Reaktion:

Einige mg Sulfonamid werden in 1 ml konz. Schwefelsäure gelöst und 2 Tropfen konz. Salpetersäure zugegeben (Farbe I). Dann wird die Lösung sorgfältig mit 5 ml dest. Wasser verdünnt (Farbe II). Die eine Hälfte dieser Lösung wird mit Ammoniak (Farbe III), die andere mit Natronlauge alkalisch gemacht (Farbe IV).

Resultate:

Sulfonamid	Farbe I	Farbe II	Farbe III	Farbe IV
Sulfanilamid	grüngelb	zitronengelb	gelbbraun	rotbraun
Succinylsulfanilamid	grüngelb	zitronengelb	braungelb	braunorange
Sulfacetamid	dunkelrotbraun, dann goldgelb	tief gelb	rotbraun	braunrot
Sulfadiazin	hellgelb, goldgelb, dann hellorange	grüngelb	grüngelb	grüngelb
Sulfadimethin	rotbraun, dann braungelb	hellgelb	braungelb	tief rotorange
Sulfadimethylacrylamid	gelbgrün	gelbgrün	schwach braungelb	schwach braunorange
Sulfadimethylbenzoylamid	gelbgrün	gelbgrün	schwach braungelb	schwach braunorange
Sulfaguanidin	gelbgrün, dann grün	grüngelb	gelbbraun	gelbbraun
Sulfisoxazol	dunkel gelbbraun, dann rotbraun	goldgelb	braunorange	dunkelrot
Sulfamerazin	tiefrot, dann gelbgrün	grüngelb	grünorange	braunorange

Sulfonamid	Farbe I	Farbe II	Farbe III	Farbe IV
Sulfamethazin	dunkel gelb- braun, dann dunkelgelbgrün	braunorange	goldgelb, dann orange	goldgelb, dann tief rot- braun
Sulfapyridin	grüngelb, dann dunkelgelb, dann goldgelb	goldgelb	braunorange	braunorange
Sulfathiazol	goldgelb, dann grün	grüngelb	braungelb	braunorange
Formaldehyd- sulfathiazol	braunorange, dann goldgelb	grüngelb	braunorange	braunorange
Phtalylsulfa- thiazol	braungelb, dann gelbgrün	grüngelb	braungelb	braunorange
Succinylsulfa- thiazol	gelbgrün	grüngelb	braungelb	schwach braunorange

Reaktion mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (4. 4. 1. 2.)

Ausführung der Reaktion:

Zu 2 ml der salzsauren Lösung des Sulfonamids werden 10 Tropfen salzsaures Reagens gegeben. Die auftretende Fällung wird makro- und mikroskopisch beurteilt, deren Schmelzpunkt bestimmt und das Verhalten im U.V. geprüft. Die Empfindlichkeit wird mittels einer Verdünnungsreihe bestimmt. Als Grenze wird diejenige Verdünnung angenommen, bei der innert 15 Minuten gerade noch eine schwache Färbung wahrgenommen werden kann.

Resultate:

Sulfonamid	Aussehen der Fällung	Fluoreszenz im U.V.	Schmelzpunkt	Empfindlichkeit
Sulfanilamid	gelborange Nadelchen	gelborange	235–240°	1: 50 000
Succinylsul- fanilamid	—	—	—	—
Sulfacetamid	rotorange Nadeln	orange	250–252°	1: 100 000
Sulfadiazin	gelborange Nadelchen	gelborange	255–260°	1: 50 000
Sulfadimethin	gelborange Rosetten feiner Nadelchen	gelborange	217–220°	1: 20 000
Sulfadimethyl- acroylamid	rotorange Nadeln	gelborange	233–236°	1: 100 000
Sulfadimethyl- benzoylamid	amorph, gelb- orange	gelborange	180–185°	1: 100 000
Sulfaguanidin	gelborange Nadelchen	gelborange	190–194°	1: 25 000
Sulfisoxazol	gelborange Nadelbündel	gelborange	200–202°	1: 20 000
Sulfamerazin	hellrote Rosetten	hellrot	223–225°	1: 100 000

Sulfonamid	Aussehen der Fällung	Fluoreszenz im U.V.	Schmelzpunkt	Empfindlichkeit
Sulfamethazin	gelborange Garbenbündel	gelborange	202–204°	1:100 000
Sulfapyridin*	a: dunkelrote Spiesse b: gelbe Rosetten	a: hellrot b: goldgelb	a: 221–223° b: 233–236°	1:100 000
Sulfathiazol	gelborange Nadelchen	gelborange	227–229°	1:100 000

*a: = Fällen im Reagensüberschuss

b: = Fällen im Sulfapyridinüberschuss

Reaktion mit Natriumpentacyanoaquoferrat (4. 4. 2.)

Ausführung der Reaktion:

Zu 2 ml einer 1%igen Lösung des Sulfonamids in verdünnter Salzsäure werden 3 Tropfen Reagens gegeben, dann tropfenweise 2n Natronlauge bis zum Farbumschlag nach gelb.

Resultate: Beim Sulfanilamid erscheint nach 15 Minuten eine Grünfärbung, bei den übrigen Sulfonamiden dauert es bis zum Eintritt der Färbung einige Stunden.

Indophenol-Reaktion (4. 4. 3.)

Ausführung der Reaktion:

Ca. 100 mg Sulfonamid werden mit 1 ml Phenolwasser zum Sieden erhitzt. Hierauf werden 3 Tropfen Javelle-Wasser zugefügt (Farbe I). Nun schüttelt man mit 1 ml Amylalkohol aus und beurteilt die Färbungen des Amylalkohol-Teiles (Farbe II) und der wässrigen Phase (Farbe III) am Tageslicht sowie im U.V.

Resultate: siehe Tabelle (S. 39).

Diazotierung und Kupplung mit Diphenylamin (4. 4. 5. 3.)

Ausführung der Reaktion:

Ca. 10 mg Sulfonamid werden in 2 ml verdünnter Salzsäure gelöst. Zu der kalten Lösung werden 2 Tropfen einer 0,1 mol. Natriumnitrit-Lösung, darauf 10 Tropfen Diphenylamin-Schwefelsäure gegeben (Farbe I). Nun wird mit 2 ml Chloroform ausgeschüttelt und die Färbungen des Chloroforms (Farbe II) und der wässrigen Phase (Farbe III) im Tageslicht und im U.V. beurteilt.

Resultate: siehe Tabelle (S. 40).

INDOPHENOL-REAKTION

Sulfonamid	Farbe I		Farbe II		Farbe III		Empfindlichkeit
	Tageslicht	U.V.	Tageslicht	U.V.	Tageslicht	U.V.	
Sulfanilamid	amethystblau	—	tiefblau	graublau	hellweinrot	hellgraublau	1: 900 000
Succinylsulfanilamid	schwach violett	hellblau	blauviolett	hellblau	hellweinrot	graublau	1: 15 000
Sulfacetamid	blaugrün	bläulich grün	hellblau	blau	grün	gelbgrün	1: 2 000
Sulfadiazin	rotbraun	schmutzig graublau	rötlich violett	blau	rotbraun	schmutzig gelb	1: 2 000
Sulfadimethin	gelbbraun	blaugrau	schwach rotviolett	hellblau	gelbbraun	schmutzig gelb	1: 3 000
Sulfadimethylacroylamid	blaugrün	grünblau	hellblau	hellblau	grün	graugrün	1: 2 000
Sulfadimethylbenzoylamid	blaugrün	hellgraublau	hellblau	hellblau	grün	graugrün	1: 3 000
Sulfaguanidin	goldgelb	grün	goldgelb	hellgelb	goldgelb	schmutzig grüngelb	1: 200 000
Sulfisoxazol	dunkelbraun	gelbgrün	blau	hellblau	gelbbraun	gelbgrün	1: 25 000
Sulfamerazin	rotbraun	schmutzig graugelb	—	hellblau	gelbbraun	hellgelb	1: 10 000
Sulfamethazin	braunrot	schmutzig graugelb	rotviolett	hellblau	gelbbraun	hellgelb	1: 3 000
Sulfapyridin	rötlich gelbbraun	schmutzig grüngelb	rotviolett	blauviolett	braun	schmutzig grüngelb	1: 2 000
Sulfathiazol	rötl. gelbbraun	schmutzig grüngelb	rotviolett	blauviolett	braun	schmutzig grüngelb	1: 2 000
Formaldehydsulfathiazol	—	blaugrau	schwach gelb	hellblau	schwach gelb	grau	—
Phталylsulfathiazol	—	hellblau	—	hellblau	schwach gelb	schwach gelb	—
Succinylsulfathiazol	—	hellblau	schwach gelb	hellblau	schwach gelb	schwach gelb	—

DIAZOTIERUNG UND KUPPLUNG MIT DIPHENYLAMIN

	Farbe I		Farbe II		Farbe III		Empfindlichkeit
	Tageslicht	U.V.	Tageslicht	U.V.	Tageslicht	U.V.	
Sulfonamid							
Sulfanilamid	rotviolett, allmählich intensiver werdend	blau	gelb	grüngelb	schwach lila	blau	1: 20 000
Succinylsulfanilamid	rotviolett	blau	gelb	grüngelb	rotviolett	blau	1: 1 000
Sulfacetamid	rotviolett	rotviolett	gelb	gelb	schwach rotviolett	rosa	1: 20 000
Sulfadiazin	erst hell, dann dunkelviolett	violett	gelb	grüngelb	farblos	graublau	1: 10 000
Sulfadimethin	blauviolett	orangebraun	schwach rosa	schwach hellgelb	lila	violett	1: 150 000
Sulfadimethylnacrylamid	rotviolett	blauviolett	gelb	hellgelb	schwach rotviolett	violett	1: 25 000
Sulfadimethylbenzoylamid	blauviolett	dunkelviolett	gelb	hellgelb	blauviolett	violett	1: 10 000
Sulfaganidin	rotviolett	blauviolett	gelb rosa	hellgelb	violett	blauviolett	1: 25 000
Sulfisoxazol	burgunderrot	—	goldgelb	orangehell	rosa	schwach violett	1: 20 000
Sulfamerazin	erst hell, dann intensiv rot-violett	—	gelb	grüngelb	—	violett braungelb	1: 5 000
Sulfamethazin	erst hell-, dann intensiv violett	orange-braun	gelb	hellgelb	gelblich	blaugrau	1: 20 000
Sulfapyridin	weinrot	—	gelb	schmutzig grün	schwach lila	dunkel-violett	1: 20 000
Sulfathiazol	gelb, intensiver werdend	—	gelborange	hellgelb	gelb	—	1: 33 000
Formaldehydsulfathiazol	rotgelb	violett	—	—	lila	gelb	1: 10 000
Phthalylsulfathiazol	gelbgrün, nach 10' rotgelb	—	—	gelbgrün	gelbgrün	—	1: 2 500
Succinylsulfathiazol	gelbgrün, nach 10' rotbraun	—	—	gelb	lila	—	1: 20 000

Kaliumjodid-Reaktion (4. 4. 6.)

Ausführung der Reaktion:

Zu einer 1%igen Lösung des Sulfonamids in verdünnter Salzsäure werden 6 Tropfen 0,1 molare Natriumnitrit-Lösung und 2 Tropfen Kaliumjodid-Lösung gegeben.

Der entstehende Niederschlag wird makro- und mikroskopisch beurteilt.

Resultate: Die Lösung färbt sich rot; nach einigen Minuten fällt unter Stickstoffentwicklung ein gefärbter Niederschlag aus:

Sulfonamid	Aussehen des Niederschlages
Sulfanilamid	erst nach Erwärmen; rot, amorph
Succinylsulfanilamid	—
Sulfacetamid	orange, amorph
Sulfadiazin	schwarzviolet; kleine Stäbchen und Rosetten
Sulfadimethin	dunkelrot, amorph
Sulfadimethylacroylamid	hellgelb, dann orange, dann rot; amorph
Sulfadimethylbenzoylamid	orange, dann ockerbraun; amorph
Sulfaguanidin	dunkelrot; amorph
Sulfisoxazol	ocker, dann tiefrot; amorph
Sulfamerazin	dunkelrot; amorph
Sulfamethazin	orange; amorph
Sulfapyridin	dunkelrot; amorph
Sulfathiazol	braunrot; amorph
Formaldehydsulfathiazol	—
Phthalylsulfathiazol	—
Succinylsulfathiazol	—

Nachweis des Guanidin-Restes des Sulfaguanidins (4. 5. 2.)

Ausführung der Reaktion:

Einige mg Sulfonamid werden in 1 ml 2n Natronlauge gelöst. Dann werden 1 ml α -Naphtol-Lösung und 5 Tropfen Javelle-Wasser zugefügt.

Resultate: Sulfaguanidin blutrote Färbung
 Sulfanilamid violette Färbung

Die übrigen Sulfonamide geben helle Braunfärbungen, die rasch dunkler werden.

Thiobarbitursäure-Test (4. 5. 4.)

Ausführung der Reaktion:

Ca. 20 mg Sulfadiazin werden in 2 ml Reagens gelöst und zum Sieden erhitzt. Dann wird mit 20%igem Ammoniak alkalisch gemacht.

Resultat: Die Lösung färbt sich hellrot. Wenn mit *Natronlauge* alkalisch gemacht wird, so schlägt die Farbe ins Violette um. Wird aber mit *Am-*

moniak alkalisch gemacht, so fällt aus der rotvioletten Lösung ein kristallisierter Niederschlag, bestehend aus Rosetten und Stäbchen, aus.

Resorcin-Schwefelsäure-Test (4. 5. 5.)

Ausführung nach Raybin:

Sulfadiazin wird solange in einem Reagensglas erhitzt, bis sich 2-Aminopyrimidin niederschlägt. Von diesem Sublimat werden einige mg in 1 ml alkoholischer Resorcin-Lösung gelöst, dann wird 1 ml konz. Schwefelsäure zugegeben. Es entsteht eine tiefe Rotfärbung. Wenn man das Reaktionsgemisch mit 25 ml Eiswasser verdünnt und mit Ammoniak alkalisch macht, so wird die Lösung rötlichblau.

Eigene Versuchsanordnung:

Das Sulfonamid wird in einem Glühröhrchen leicht geglüht. Dann wird das noch glühende Röhrchen in 1 ml wässrige Resorcin-Lösung geworfen. Die Lösung wird von den Glassplittern abfiltriert, dann wird 1 ml konz. Schwefelsäure zugegeben: Farbe I. Hierauf verdünnt man mit 25 ml dest. Wasser. Die auftretende Färbung wird am Tageslicht und im U.V. beurteilt: Farbe II. Nun wird mit Ammoniak alkalisch gemacht und die Färbungen wieder im Tageslicht und im U.V. betrachtet: Farbe III.

Resultate:

Sulfonamid	Farbe I	auftretende Fluoreszenz			
		Farbe II		Farbe III	
		Tageslicht	U.V.	Tageslicht	U.V.
Sulfanilamid	Resorcinlösung violett, nach Zugabe der H_2SO_4 gelbbraun	entfärbt		entfärbt	
Sulfadiazin	kirschrot	blaurot	graublau	grünrot	grün
Sulfisoxazol	gelbbraun	—	—	—	—
Sulfapyridin	braunorange	—	—	—	—
Sulfathiazol	braunorange	—	—	—	—

Nachweis des Formaldehyds des Formaldehydsulfathiazols (4. 5. 7.)

Ausführung der Reaktion:

Etwas zu untersuchende Substanz wird in 72%iger Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst. Zur abgekühlten Lösung gibt man etwas Chromotropsäure und erwärmt das Gemisch im Wasserbad von 60°.

Resultat: Nach wenigen Minuten erscheint eine intensiv violette Färbung, die im U.V. rötlichbraun fluoresziert. Die Reaktion ist empfindlich und wird noch mit Spuren Formaldehydsulfathiazol gegeben.

Nachweis der Phtalyl- und Succinylreste (4. 5. 8.)

Ausführung der Reaktion:

Einige mg Sulfonamid werden mit etwas Resorcin vermischt und zusammen mit 10 Tropfen konz. Schwefelsäure im Ölbad auf 130° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 ml dest. Wasser vorsichtig verdünnt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Der dabei entstehende Farbstoff wird bei Tageslicht und im U.V. beurteilt.

Resultate:

	auftretende Fluoreszenz	
	am Tageslicht	im U.V.
Phtalylsulfathiazol	intensiv grün	intensiv grün
Succinylsulfanilamid	intensiv rotgrün	intensiv gelbgrün
Succinylsulfathiazol	intensiv rotgrün	intensiv gelbgrün

Pikrinsäure-Fällungen (5. 1.)

Ausführung der Reaktion:

Zu 2 ml einer 5%igen Lösung der Sulfonamide in 2n Salzsäure wird 1 ml Pikrinsäure-Lösung gegeben. Die dabei entstandenen Niederschläge werden aus Wasser umkristallisiert und im mit Phosphorpentoxyd beschickten Exsikkator getrocknet. Hierauf wird der Schmelzpunkt bestimmt.

Zur Bestimmung der Empfindlichkeit wird eine Verdünnungsreihe hergestellt und diejenige Verdünnung als Empfindlichkeitsgrenze betrachtet, bei der innerhalb von 15 Minuten gerade noch eine schwache Trübung festgestellt werden kann.

Resultate:

Sulfonamid	Aussehen der Fällung	Schmelzpunkt	Empfindlichkeit
Sulfanilamid	gelbe Nadeln	180,5–181,5°	1:1 200
Succinylsulfanilamid	—	—	—
Sulfacetamid	fein verästelte Kristallnadeln	169–170°	1: 800
Sulfadiazin	zuerst amorph, daraus prismenartige Einzelkristalle und Rosetten	178–180°	1: 400
Sulfadimethin	Drusen	220–225° unter Zersetz.	1:1 400
Sulfadimethylacroylamid	amorph	174–175°	1:1 500
Sulfadimethylbenzoylamid	Nädelchen	168,5–169,5°	1:1 000
Sulfaguanidin	Rosetten aus blattförmigen Kristallen	203–205°	1: 500
Sulfisoxazol	Schuppen und Platten	176–178°	1: 400
Sulfamerazin	Drusen und Einzelkristalle	200–202°	1: 900
Sulfamethazin	Drusen	196–197°	1:2 000
Sulfapyridin	Drusen	207–210°	1:5 000
Sulfathiazol	Rosetten und Nadelbüschel	191–193°	1:1 000
Formaldehydsulfathiazol	amorph	208–209°	1:1 500
Phtalylsulfathiazol	—	—	—
Succinylsulfathiazol	—	—	—

Pikrolonsäure-Fällungen (5. 2.)

Ausführung der Reaktion:

Die Fällung erfolgt wie die oben beschriebene Fällung mit Pikrinsäure. Die Niederschläge werden nicht umkristallisiert, sondern mit warmem Wasser gewaschen.

Resultate:

Sulfonamid	Aussehen der Fällung	Schmelzpunkt	Empfindlichkeit
Sulfanilamid	feine Nadeln	195–199°	1: 1 000
Succinylsulfanilamid	—	—	—
Sulfacetamid	Rosetten aus feinen Nadeln	152–154°	1: 100
Sulfadiazin	Rosetten aus feinen Nadeln	231–232°	1:10 000
Sulfadimethin	Rosetten aus Nadeln	177–179°	1: 100
Sulfadimethylacroylamid	—	—	—
Sulfadimethylbenzoylamid	Rosetten aus z. T. verästelten Nadelchen	222–224°	1:10 000
Sulfaguanidin	kleine Rosetten aus Nadelchen	217–220°	1:10 000
Sulfisoxazol	amorph	208–212°	1: 100
Sulfamerazin	Rosetten aus Nadeln	215–218°	1:10 000
Sulfamethazin	Rosetten aus dicken Nadeln	222,5–224°	1:10 000
Sulfapyridin	Rosetten aus Nadeln	231–232°	1:10 000
Sulfathiazol	feine Nadeln, einzeln und in Bündeln	240–242°	1:50 000
Formaldehydsulfathiazol	—	—	—
Phtalylsulfathiazol	—	—	—
Succinylsulfathiazol	—	—	—

Styphninsäure-Fällungen (5. 3.)

Ausführung der Reaktion: wie Pikrolonsäure-Fällung.

Resultate:

Sulfonamid	Aussehen der Fällung	Schmelzpunkt	Empfindlichkeit
Sulfanilamid	—	—	—
Succinylsulfanilamid	—	—	—
Sulfacetamid	feine Nadeln	196–197°	1: 100
Sulfadiazin	Nadeln in Büscheln und Rosetten	204–206°	1: 100
Sulfadimethin	—	—	—
Sulfadimethylacroylamid	—	—	—
Sulfadimethylbenzoylamid	z. T. amorph, daneben Nadeln und Rosetten	136–139°	1:1 000
Sulfaguanidin	—	—	—
Sulfisoxazol	Prismen und Tafeln, z. T. in Drusen	196–198°	1: 100

Sulfonamid	Aussehen der Fällung	Schmelzpunkt	Empfindlichkeit
Sulfamerazin	Rosettchen aus Nadelchen, daneben Nadelbüschel	169–171°	1: 100
Sulfamethazin	amorph	206–207°	1:1 000
Sulfapyridin*	a: amorph, gelb b: amorph, gelborange	a: 181–182° b: 188–191°	1: 200
Sulfathiazol	Rosetten u. Nadelbüschel	215–217°	1: 100
Formaldehydsulfathiazol	—	—	—
Phtalylsulfathiazol	—	—	—
Succinylsulfathiazol	—	—	—

*b: = Fällung im Reagensüberschuss

a: = Fällung im Sulfonamidüberschuss

Silikowolframsäure-Fällungen (5. 4.)

Ausführung der Reaktion:

Zu 2 ml einer ca. 5%igen Lösung des Sulfonamids in 2n Salzsäure wird 1 ml Reagens gegeben. Der entstandene Niederschlag wird zur Bestimmung des Schmelzpunkts mit Wasser gut ausgewaschen und im Phosphorpentoxydextrikator getrocknet. Die Empfindlichkeit der Reaktion wird wie üblich bestimmt.

Resultate:

Sulfonamid	Schmelzpunkt	Empfindlichkeit
Sulfanilamid	bei 290° Zersetzt.	1: 1 000
Succinylsulfanilamid	—	—
Sulfacetamid	—	—
Sulfadiazin	235–237°	1: 800
Sulfadimethin	250–253°	1:11 000
Sulfadimethylacroylamid	—	—
Sulfadimethylbenzoylamid	107,5–110°	1: 8 000
Sulfaguanidin	bei 280° Zersetzt.	1: 100
Sulfisoxazol	bei 215° Zersetzt.	1: 1 000
Sulfamerazin	255–260°	1:11 000
Sulfamethazin	240–243°	1: 5 000
Sulfapyridin	231–234°	1: 4 000
Sulfathiazol	197–199°	1: 1 000
Formaldehydsulfathiazol	—	—
Phtalylsulfathiazol	—	—
Succinylsulfathiazol	—	—

Alle Niederschläge sind weiss und amorph.

Reaktion mit Kaliumferricyanid (5. 5.)

Ausführung der Reaktion:

Ca. 20 mg Sulfonamid werden in 2 ml 2n Natronlauge gelöst. Dann werden 3 Tropfen Kaliumferricyanid-Lösung zugegeben.

Resultate:

Bei allen Sulfonamiden entsteht eine orangerote Färbung. Bei

Sulfadimethylacroylamid
Sulfadimethylbenzoylamid
Sulfaguanidin
Sulfamethazin

fällt überdies ein Niederschlag aus, wovon derjenige des Sulfadimethylacroylamids typisch kristallisiert ist (Schmetterlingsflügel).

ZUSAMMENFASSUNG

Die in der Literatur z. T. nur für einzelne Sulfonamide beschriebenen Nachweisreaktionen wurden nachgeprüft und für die medizinisch wichtigsten Derivate bearbeitet. Sie wurden z. T. weiter ausgearbeitet und so bessere Resultate erzielt. So konnte bei der Kupfersulfat-Reaktion gezeigt werden, dass durch Verwendung schwach alkalischer Pufferlösungen stabilere Kupferfällungen ohne Beimischung von Kupferhydroxyd erhalten werden. Der Thiobarbitursäure-Test sowie der Resorcin-Schwefelsäure-Test wurden modifiziert und dadurch zu originellen Nachweisreaktionen für Sulfadiazin. Ebenso konnte die Vanillin-Reaktion verbessert werden.

Verschiedene zum Nachweis anderer Substanzen (Alkaloide, Barbiturate etc.) verwendete Reaktionen wurden zur Identifizierung der Sulfonamide herangezogen und damit günstige Resultate erzielt. Es sind dies vor allem die Fällungsreaktionen mit Gold- und Platinchlorid, mit Pikrinsäure, Pikrolonsäure, Styphninsäure und Silikowolframsäure. Bei allen diesen Reaktionen werden die Sulfonamide mittels der Kristallformen und Schmelzpunkte der entstehenden Niederschläge identifiziert.

Es wurden Methoden zum Nachweis der N_1 - und N_4 -Substituenten ausgearbeitet, die auf z. T. allgemein bekannten Reaktionen beruhen. Der Nachweis des Guanidin-Restes ist gleichzeitig eine Identitätsreaktion für Sulfanilamid.

Besondere Beachtung wurde der Beurteilung der Farbreaktionen im U.V. geschenkt. Die im U.V. auftretende Fluoreszenz wird bei einigen der Nachweisreaktionen zu einem nützlichen Erkennungs- und Unterscheidungsmerkmal (Indophenol-Reaktion, Kupplungsreaktion mit Diphenylamin, Resorcin-Schwefelsäure-Test, Bernstein- und Phtalsäure-Nachweis).

Die nachstehenden Firmen stellten uns die für diese Arbeit benötigten Sulfonamide freundlicherweise zur Verfügung. Wir möchten ihnen an dieser Stelle für ihr Entgegenkommen danken.

Boots Pure Drug C., Ltd., Nottingham
British Schering Ltd., London
Ciba A.G., Basel
Cilag A.G., Schaffhausen
J. R. Geigy & Cie. A.G., Basel
Herts Pharmaceuticals Ltd., Welwyn Garden City
F. Hoffmann-La Roche & Cie. A.G., Basel
Imperial Chemical (Pharmaceuticals) Ltd., Manchester
May & Baker Ltd., Dagenham
Specia, Paris
Dr. A. Wander A.G., Bern
Ward, Blenkinsop & Co. Ltd., London

CURICULUM VIATAE

Am 30. Oktober 1924 wurde ich, Marianne Doris Herzog, als zweite Tochter des Adolf Herzog, Kaufmann, von Niederwil, und der Emma geb. Martin in Basel geboren.

Die Primarschule besuchte ich in Arlesheim. Nach vier Schuljahren trat ich in das Mädchengymnasium Basel über, wo ich im Frühjahr 1943 meine Schulzeit mit der Maturitätsprüfung Typus B abschloss. Anschliessend begann ich an der Universität Basel das Pharmaziestudium, welches durch die praktische Ausbildung in der Bläsiapotheke (M. Oes), Basel, und das Assistentenjahr bei Frl. Dr. R. Marti in Montreux unterbrochen wurde. Im Frühjahr 1949 bestand ich das Staatsexamen. Daraufhin begann ich die vorliegende Arbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Kurt Leupin.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen der folgenden Dozenten: H. Baur, E. Berger, H. Erlenmeyer, H. Gfeller, P. Huber, A. Janner, K. Leupin, T. Reichstein, H. Reinhardt, E. Rothlin, P. Ruggli, H. Rupe, G. Senn, J. Tomcsik, W. Fischer, R. Viollier.

Seit Februar 1952 bin ich als Apothekerin bei der Firma F. Hoffmann-La Roche & Cie. A.G. tätig.

